



ISSN 1682-5527 (Print)
ISSN 1682-5535 (Online)

Научно-практический журнал Союза педиатров России
Academic Journal of the Union of Pediatricians of Russia

Вопросы современной педиатрии

CURRENT PEDIATRICS (MOSCOW)

2024 / том 23 / № 6



Online версия журнала
www.vsp.spr-journal.ru

ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ



Союз
педиатров
России

Научно-практический журнал Союза педиатров России

Издается с 2002 г. Выходит один раз в два месяца

ISSN 1682-5527 (print); ISSN 1682-5535 (Online)

www.vsp-spr-journal.ru

Учредитель

Общероссийская общественная
организация «Союз педиатров России»

Главный редактор

Баранов А.А., д.м.н., проф.,
академик РАН (Москва, Россия)

Заместители главного редактора

Ван Ден Анкер Д., проф.

(Вашингтон, США);

Намазова-Баранова Л.С., д.м.н., проф.,

академик РАН (Москва, Россия)

Научный редактор

Сайгитов Р.Т., д.м.н.

Ответственный секретарь

Ламасова А.Д., vsp@spr-journal.ru

Выпускающий редактор

Ткачёва Н.И., redactorspr@spr-journal.ru

Отдел рекламы

Иваничкина Н.Ю., rek@spr-journal.ru

Телефон (916) 129-35-36

Сенюхина А.Б., rek1@spr-journal.ru

Телефон (499) 132-02-07

Верстка

Труханова Е.А.

Корректор

Претро Э.Р.

Перевод

Сладков Д.Г.

Адрес редакции

119296, г. Москва, ул. Вавилова,

д. 54 корп. 4, помещ. 4/1

Телефон (499) 132-02-07,

(916) 650-07-42

E-mail: redactorspr@spr-journal.ru

Журнал входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук. Индексируется в базе данных Scopus с 2017 г.

Редколлегия

Альбицкий В.Ю. (Москва), д.м.н., проф.

Байбарина Е.Н. (Москва), д.м.н., проф.

Байко С.В. (Минск, Республика Беларусь), д.м.н., проф.

Бакулев А.Л. (Саратов), д.м.н., проф.

Балыкова Л.А. (Саранск), д.м.н., проф., чл.-корр. РАН

Беляева И.А. (Москва), д.м.н., проф. РАН

Ваганов Н.Н. (Москва), д.м.н., проф.

Вашакмадзе Н.Д. (Москва), д.м.н., доцент

Вишнева Е.А. (Москва), д.м.н.

Волгина С.Я. (Казань), д.м.н., проф.

Деев И.А. (Москва), д.м.н., проф.

Джамбекова Г.С. (Ташкент, Республика Узбекистан), д.м.н., проф.

Ералиева Л.Т. (Алматы, Республика Казахстан), д.м.н., проф.

Захарова Е.Ю. (Москва), д.м.н.

Зельман В.Л. (Лос-Анджелес, США), проф., иностранный член РАН

Иванов Д.О. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.

Караченцова И.В. (Москва), к.м.н.

Каркашадзе Г.А. (Москва), к.м.н.

Катаргина Л.А. (Москва), д.м.н., проф.

Клочкова О.А. (Москва), к.м.н.

Ковтун О.П. (Екатеринбург), д.м.н., проф., академик РАН

Козлов Р.С. (Смоленск), д.м.н., проф., чл.-корр. РАН

Корсунский А.А. (Москва), д.м.н., проф.

Куличенко Т.В. (Москва), д.м.н., проф. РАН

Левина Ю.Г. (Москва), д.м.н.

Макинтош Д. (Лондон, Великобритания), проф.

Мурашкин Н.Н. (Москва), д.м.н., проф.

Налётов А.В. (Донецк), д.м.н., проф.

Нисевич Л.Л. (Москва), д.м.н., проф.

Новик Г.А. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.

Петеркова В.А. (Москва), д.м.н., проф. акад. РАН

Петтоэлло-Мантовани М. (Фоджия, Италия), проф.

Полунина Н.В. (Москва), д.м.н., проф., акад. РАН

Поляков В.Г. (Москва), д.м.н., проф., акад. РАН

Рахманина Н. (Вашингтон, США), проф.

Рошаль Л.М. (Москва), д.м.н., проф.

Рычкова Л.В. (Иркутск), д.м.н., член-корр. РАН, проф. РАН

Сибирская Е.В. (Москва), д.м.н., проф.

Солдатова Г.У. (Москва), д.п.н., проф.

Сурков А.Н. (Москва), д.м.н.

Талалаев А.Г. (Москва), д.м.н., проф.

Тихомирова Т.Н. (Москва), д.псих.н., акад. РАО

Устинова Н.В. (Москва), д.м.н.

Хавкин А.И. (Москва), д.м.н., проф.

Харит С.М. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.

Шен К. (Пекин, Китай), проф., иностранный член РАН

Эйгенманн Ф. (Цюрих, Швейцария), проф.

Яковлева Т.В. (Москва), д.м.н., проф.

Янг Я. (Пекин, Китай), проф., иностранный член РАН

Издатель

Издательство «ПедиатрЪ»

119296, г. Москва, ул. Вавилова,

д. 54 корп. 4, помещ. 4/1.

www.spr-journal.ru

Телефон: (499) 132-02-07,

(916) 650-07-42



Печатное периодическое издание «Вопросы современной педиатрии» зарегистрировано Министерством Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания и массовых коммуникаций 22 октября 2001 г. (Свидетельство о регистрации ПИ № 77-9996), перерегистрировано Федеральной службой по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия СМИ 15 декабря 2005 г. (Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-22768). Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Воспроизведение или использование другим способом любой части издания без согласия редакции является неза-

конным и влечет ответственность, установленную действующим законодательством РФ. Отпечатано в ООО «Объединенный полиграфический комплекс»

115114, Москва, Дербеневская наб., д. 7 с. 2,

тел.: +7 (499) 130-60-19, www.opk.bz.

Знаком информационной продукции не маркируется.

Дата выхода в свет 28.12.2024.

Тираж 7000 экземпляров.

Подписной индекс в каталоге «Почта России» — П4843. Свободная цена.



ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ / 2024 / ТОМ 23 / № 6

СОДЕРЖАНИЕ

ИЗ ИСТОРИИ ПЕДИАТРИИ

- 416 В.Ю. Альбицкий, И.Л. Семенова
ЭТАПЫ СТАНОВЛЕНИЯ СЛУЖБЫ ОХРАНЫ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ В НАЛЬЧИКСКОМ ОКРУГЕ ТЕРСКОЙ ОБЛАСТИ
- 420 С.А. Шер, В.Ю. Альбицкий
ДЕТСКИЕ ДОМА И МЕДИКО-СОЦИАЛЬНОЕ СОПРОВОЖДЕНИЕ ДЕТЕЙ ВО ВРЕМЯ ВЕЛИКОЙ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ВОЙНЫ И В ПОСЛЕВОЕННОЕ ДЕСЯТИЛИТИЕ (1941–1956)

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- 424 А.А. Яковлев, Т.Н. Никитина, М.М. Костик
УВЕИТЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ: ВОПРОСЫ ЭПИДЕМИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗА И КЛИНИКИ
- 438 А.В. Каплина, Н.А. Петрова, Т.М. Первунина, А.И. Хавкин, А.Н. Сурков, Л.И. Назаренко, С.Д. Гетманов, С.И. Ситкин
НЕКРОТИЗИРУЮЩИЙ ЭНТЕРОКОЛИТ: ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА У НОВОРОЖДЕННЫХ
- 447 И.А. Беляева, Л.С. Намазова-Баранова, Е.П. Бомбардирова, Т.В. Турти, Р.А. Шукенбаева
ПОСЛЕДСТВИЯ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ В ПЕРИНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ДЛЯ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ РЕБЕНКА РАННЕГО ВОЗРАСТА

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

- 456 Н.Н. Кораблева, В.С. Лебедев, Я.А. Мунхалова, В.Б. Егорова, Ю.Р. Зарипова, Д.Д. Варламова, А.А. Усынина, И.М. Пастбина, Н.В. Ефимова
ОРГАНИЗАЦИЯ ПРОСТРАНСТВА СНА МЛАДЕНЦЕВ И ХАРАКТЕРИСТИКИ РОДИТЕЛЕЙ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С СОВМЕСТНЫМ СНОМ С РЕБЕНКОМ: ОДНОМОМЕНТНОЕ ОПРОСНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
- 466 Г.А. Каркашадзе, А.И. Фирумянц, Н.С. Шилко, Н.С. Сергиенко, Ю.В. Нестерова, Л.М. Яцык, Е.Н. Руденко, М.И. Полле, Т.А. Салимгареева, Т.Ю. Гогберашвили, Н.С. Сергеева, Т.А. Константиныди, С.Х. Садиллоева, М.А. Куракина, В.В. Дьяченко, И.А. Поваляева, Е.В. Богданов, А.И. Рыкунова, Е.А. Вишнева, Е.В. Кайтукова, К.Е. Эфендиева, Л.С. Намазова-Баранова
СТРУКТУРНАЯ МОРФОМЕТРИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ ДЕФИЦИТА ВНИМАНИЯ И ГИПЕРАКТИВНОСТИ И КОМОРБИДНЫМИ ЛЕГКИМИ КОГНИТИВНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

- 483 Е.С. Застело, Э.Н. Федулова, А.Н. Габрикевич, Т.В. Скочилова, А.И. Хавкин
БОЛЕЗНЬ ВИЛЬСОНА – КОНОВАЛОВА. ДЕБЮТ И СЛОЖНОСТЬ ДИАГНОСТИКИ НА ПРИМЕРЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ
- 489 В.П. Гаврилюк, О.В. Лукин, Д.А. Северинов, О.В. Падалкина
ПЕРФОРАЦИЯ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ И СИГМОВИДНОЙ КИШКИ АВТОРУЧКОЙ У РЕБЕНКА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
- 495 Ю.С. Богомоллова, Г.В. Санталова
ПОЗДНЯЯ ДИАГНОСТИКА СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ С СОСУДИСТЫМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
- 503 А.А. Иванова, С.Г. Волков, Д.С. Лукьянов, М.Н. Лебедева
ИНТРАОПЕРАЦИОННЫЕ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У ПОДРОСТКА С ЛОРДОСКОЛИОЗОМ ПРИ КОРРЕКЦИИ ДЕФОРМАЦИИ ПОЗВОНОЧНИКА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ И КРАТКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ
- 509 К.Д. Кокорева, Н.Н. Волеводз
СИНДРОМ CHARGE ГЛАЗАМИ ДЕТСКОГО ЭНДОКРИНОЛОГА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
- 516 Э.Т. Амбарчян, В.В. Иванчиков, А.Д. Алексеева, О.Б. Гордеева, Л.С. Намазова-Баранова
СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ ГНЕЗДНОЙ АЛОПЕЦИИ

CURRENT PEDIATRICS (MOSCOW)



The Union of Pediatricians of Russia Scientific Practical Journal

Published since 2002. Issued once in two months

ISSN 1682-5527 (print); ISSN 1682-5535 (Online)

www.vsp.spr-journal.ru

Founder

The Union of Pediatricians of Russia

Editor-in-chief

Baranov A.A., PhD, professor, academician of RAS (Moscow, Russian Federation)

Deputy editors-in-chief

Namazova-Baranova L.S., PhD, professor, academician of RAS (Moscow, Russian Federation);
Van Den Anker D., MD, PhD, prof. (Washington, USA)

Research editor

Saygitov R.T., MD, PhD

Editorial secretary

Lamasova A.D., vsp@spr-journal.ru

Publishing editor

Tkacheva N.I., redactorspr@spr-journal.ru

Advertising department

Ivanichkina N.Yu., rek@spr-journal.ru
Phone: (916) 129-35-36
Senyukhina A.B., rek1@spr-journal.ru
Phone: (499) 132-02-07

Designer

E.A. Trukhtanova

Proof-reader

E.R. Pretro

Translator

D.G. Sladkov

Correspondence address

«Paediatrician» Publishers LLC
Unit 4/1, 54–4 Vavilova Street,
119296, Moscow, Russian Federation
Phone: (499) 132-02-07,
(916) 650-07-42
E-mail: redactorspr@spr-journal.ru

The Journal is in the List of the leading scientific journals and publications of the Supreme Examination Board (VAK), which are to publish the results of doctorate theses. The journal is indexed in Scopus since 2017.

Editorial board

Albitsky V.Yu. (Moscow), PhD, prof.

Baibarina E.N. (Moscow), PhD, prof.

Baiko S.V. (Minsk, Republic of Belarus), PhD, prof.

Bakulev A.L. (Saratov), PhD, prof.

Balykova L.A. (Saransk), PhD, prof., corresponding member of RAS

Belyaeva I.A. (Moscow), PhD, RAS prof.

Deev I.A. (Moscow), PhD, prof.

Dzhambekova G.S. (Tashkent, Republic of Uzbekistan), PhD, prof.

Eygenmann F. (Zurich, Switzerland), MD, PhD, prof.

Ivanov D.O. (Saint Petersburg), PhD, prof.

Karachentsova I.V. (Moscow), PhD

Karkashadze G.A. (Moscow), PhD

Katargina L.A. (Moscow), PhD, prof.

Kharit S.M. (Saint Petersburg), PhD, prof.

Khavkin A.I. (Moscow), PhD, prof.

Klochkova O.A. (Moscow), MD, PhD

Korsunskiy A.A. (Moscow), PhD, prof.

Kovtun O.P. (Ekaterinburg), PhD, prof., academician of RAS

Kozlov R.S. (Smolensk), PhD, prof., corresponding member of RAS

Kulichenko T.V. (Moscow), PhD, RAS prof.

Levina Y.G. (Moscow), PhD

McIntosh D. (London, United Kingdom), MD, PhD, prof.

Murashkin N.N. (Moscow), PhD, prof.

Nalyotov A.V. (Donetsk), PhD, prof.

Nisevich L.L. (Moscow), PhD, prof.

Novik G.A. (Saint Petersburg), PhD, prof.

Peterkova V.A. (Moscow), PhD, prof., academician of RAS

Pettoello-Mantovani M. (Foggia, Italy), MD, PhD, prof.

Polunina N.V. (Moscow), PhD, prof., academician of RAS

Polyakov V.G. (Moscow), PhD, prof., academician of RAS

Rakhmanina N. (Washington, USA), MD, PhD, prof.

Roshal' L.M. (Moscow), PhD, prof.

Rychkova L.V. (Irkutsk), PhD, corresponding member of RAS, RAS prof.

Shen K. (Beijing, China), MD, PhD, prof., foreign member of RAS

Sibirskaya E.V. (Moscow), PhD, prof.

Soldatova G.Ur. (Moscow), PhD, prof.

Surkov A.N. (Moscow), PhD

Talalaev A.G. (Moscow), PhD, prof.

Tikhomirova T.N. (Moscow), PhD, academician of RAE

Ustinova N.V. (Moscow), PhD

Vaganov N.N. (Moscow), PhD, prof.

Vashakmadze N.D. (Moscow), PhD, assistant professor

Vishneva E.A. (Moscow), PhD

Volgina S.Ya. (Kazan'), PhD, prof.

Yakovleva T.V. (Moscow), PhD, prof.

Yang Y. (Beijing, China), MD, PhD, prof., foreign member of RAS

Yeraliyeva L.T. (Almaty, Republic of Kazakhstan), PhD, prof.

Zakharova E.Yu. (Moscow), PhD

Zel'man V.L. (Los Angeles, USA), prof., foreign member of RAS

Publisher

«Paediatrician» Publishers LLC
Unit 4/1, 54–4 Vavilova Street,
119296, Moscow, Russian Federation
www.spr-journal.ru
Phone: (499) 132-02-07, (916) 650-07-42



Mass media registration certificate dated July 25, 2003.
Series ПИ № 77-159878 Federal service for surveillance over non-violation of the legislation in the sphere of mass communications and protection of cultural heritage.

Editorial office takes no responsibility for the contents of advertising material.

No part of this issue may be reproduced without permission from the publisher.

While reprinting publications one must make reference to the journal «Current pediatrics».

Printed at LLC United Printing Complex
7/2 Derbenevskaya nab., 115114, Moscow,
tel.: +7(499) 130-60-19,
www.opk.bz.

Signed for printing 28/12/2024.

Edition 7000 copies

Subscription indices are in catalogue «Pochta Rossii» 4843. Free price.



CURRENT PEDIATRICS (MOSCOW) / 2024 / V. 23 / N° 6

CONTENT

HISTORY OF PEDIATRICS

- 416 Valery Yu. Albitskiy, Irina L. Semenova
DEVELOPMENT STAGES OF CHILDREN HEALTHCARE IN NALCHIK DISTRICT OF TEREK REGION
- 420 Stella A. Sher, Valery Yu. Albitskiy
ORPHANAGES AND HEALTH AND SOCIAL CARE FOR CHILDREN DURING THE GREAT PATRIOTIC WAR AND POST-WAR DECADE (1941–1956)

REVIEW

- 424 Alexandr A. Yakovlev, Tatiana N. Nikitina, Mikhail M. Kostik
JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS ASSOCIATED UVEITIS. CURRENT STATUS: EPIDEMIOLOGY, PATHOGENESIS, AND CLINICAL ISSUES
- 438 Aleksandra V. Kaplina, Nataliya A. Petrova, Tatiana M. Pervunina, Anatoly I. Khavkin, Andrey N. Surkov, Lyudmila P. Nazarenko, Stanislav D. Getmanov, Stanislav I. Sitkin
NECROTIZING ENTEROCOLITIS: PATHOGENETIC FEATURES AND DIFFERENTIAL DIAGNOSIS WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASE IN NEWBORNS
- 447 Irina A. Belyaeva, Leyla S. Namazova-Baranova, Elena P. Bombardirova, Tatiana V. Turti, Regina A. Shukenbayeva
OUTCOMES OF ANTIBIOTIC THERAPY DURING PERINATAL PERIOD FOR THE EARLY AGE CHILD'S INTESTINAL MICROBIOTA

ORIGINAL ARTICLE

- 456 Natalya N. Korableva, Vladimir S. Lebedev, Yana A. Munkhalova, Vera B. Egorova, Yuliya R. Zaripova, Darina D. Varlamova, Anna A. Usynina, Irina M. Pastbina, Natalya V. Efimova
ORGANIZATION OF INFANT SLEEP ENVIRONMENT AND PARENTS' CHARACTERISTICS ASSOCIATED WITH CO-SLEEPING WITH INFANTS: CROSS SECTIONAL SURVEY STUDY
- 466 George A. Karkashadze, Alexey I. Firumyants, Nikita S. Shilko, Nataliya S. Sergienko, Yulia V. Nesterova, Leonid M. Yatsyk, Elena N. Rudenko, Mikhail I. Polle, Tatiana A. Salimgareeva, Tinatin Yu. Gogberashvili, Nataliya E. Sergeeva, Tatiana A. Konstantinidi, Safarbegim Kh. Sadilloeva, Marina A. Kurakina, Viktor V. Dyachenko, Inessa A. Povalyaeva, Evgeniy V. Bogdanov, Anastasia I. Rykunova, Elena A. Vishneva, Elena V. Kaytukova, Kamilla E. Efendieva, Leyla S. Namazova-Baranova
STRUCTURAL MORPHOMETRY OF THE BRAIN IN CHILDREN WITH ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER AND COMORBID MILD COGNITIVE IMPAIRMENT

CLINICAL OBSERVATION

- 483 Elena S. Zastelo, Elvira N. Fedulova, Anastasiya N. Gabrikevich, Tatiana V. Skochilova, Anatoly I. Khavkin
WILSON'S DISEASE. ONSET AND COMPLEX DIAGNOSIS: CLINICAL CASE
- 489 Vasily P. Gavriluk, Oleg V. Lukin, Dmitry A. Severinov, Olga V. Padalkina
BLADDER AND SIGMOID COLON PERFORATION WITH A BALL PEN IN A CHILD: CLINICAL CASE
- 495 Julia S. Bogomolova, Galina V. Santalova
LATE DIAGNOSIS OF SYSTEMIC SCLERODERMA WITH VASCULAR EVENTS: CLINICAL CASE
- 503 Anastasiya A. Ivanova, Sergey G. Volkov, Dmitry S. Lukyanov, Maya N. Lebedeva
INTRAOPERATIVE HEMODYNAMIC DISORDERS IN ADOLESCENT WITH LORDOSCOLIOSIS DURING CORRECTION OF SPINAL DEFORMITY: CLINICAL CASE AND BRIEF LITERATURE REVIEW
- 509 Kristina D. Kokoreva, Natalia N. Volevodz
CHARGE SYNDROME FROM PEDIATRIC ENDOCRINOLOGIST PERSPECTIVE: CLINICAL CASE
- 516 Eduard T. Ambarchyan, Vladislav V. Ivanchikov, Anastasiya D. Alekseeva, Olga B. Gordeeva, Leyla S. Namazova-Baranova
MODERN MANAGEMENT APPROACHES FOR ALOPECIA AREATA

В.Ю. Альбицкий¹, И.Л. Семенова²¹ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация² Медицинская академия КБГУ им. Х.М. Бербекова, Нальчик, Российская Федерация

Этапы становления службы охраны здоровья детей в Нальчикском округе Терской области

Контактная информация:

Альбицкий Валерий Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отдела социальной педиатрии и организации мультидисциплинарного сопровождения детей НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки России

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, стр. 1, e-mail: albicky1941@yandex.ru

Статья поступила: 24.09.2024, принята к печати: 16.12.2024

Развитие службы охраны здоровья детей на территории Нальчикского округа Терской области связано с развитием акушерской и педиатрической помощи в Российском государстве, в частности с открытием в ноябре 1872 г. высших женских медицинских курсов при Санкт-Петербургской медико-хирургической академии. Приезд первых научных акушеров в область стал событием, которое положило начало формированию всей службы охраны здоровья детей Нальчикского округа. Несмотря на принимаемые меры, инфекционные заболевания оставались основной причиной заболеваемости и смертности детского населения округа, подобная ситуация сохранялась до установления в области советской власти и формирования профилактического и социально-гигиенического направления в здравоохранении.

Ключевые слова: детская смертность, рождаемость, охрана здоровья детей, повивальная бабка, акушерка, Нальчикский округ, Терская область

Для цитирования: Альбицкий В.Ю., Семенова И.Л. Этапы становления службы охраны здоровья детей в Нальчикском округе Терской области. *Вопросы современной педиатрии*. 2024;23(6):416–419. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i6.2843>

ОБОСНОВАНИЕ

В программе развития здравоохранения России особое внимание уделяется вопросам совершенствования системы охраны здоровья детей. Это сохранение и укрепление репродуктивного здоровья, повышение эффективности мер по охране здоровья матери и ребенка. Все перечисленное невозможно без реконструктивного анализа истории развития акушерской и педиатрической помощи в России и регионах.

Цель исследования

Реанимировать имена первых повивальных бабок, акушеров, врачей, которые сформировали акушерскую и педиатрическую службу в регионе. Провести исторический анализ и реконструкцию этапов становления службы охраны здоровья детей в Нальчикском округе Терской области.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Статья основана на делопроизводственных документах Центрального государственного архива Кабардино-Балкарской Республики (ЦГА КБР), публицистических источниках, к изучению которых применены идеографический, историко-ситуационный и историко-хронологический методы.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В конце XIX века в Нальчикском округе Терской области начинает создаваться профессиональное медицинское обслуживание местного населения. В 1891 г. медицинская помощь местным жителям специальным распоряжением медицинской части военно-народного управления Кавказа была передана из ведения Министерства внутренних дел Гражданскому медицинскому управлению Кавказского края [1].

Valery Yu. Albitskiy¹, Irina L. Semenova²¹ Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation² Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov, Kabardino-Balkarian Republic, Russian Federation

Development Stages of Children Healthcare in Nalchik District of Terek Region

The development of the children healthcare in Nalchik District of Terek Region is associated with the development of obstetric and pediatric care in Russia and particularly with the opening of higher women's medical courses at Saint Petersburg Medical and Surgical Academy in November 1872. Arrival of first maternity nurses in the region was the significant event laying the foundation of the entire children healthcare system in Nalchik District. However, infectious diseases remained the main cause of morbidity and mortality among the children in the district despite all the taken measures. Such situation persisted until determination of Soviet regime in the region and implementation of preventive and socio-hygienic direction in healthcare.

Keywords: children mortality, birth rate, child health, midwife, maternity nurse, Nalchik District, Terek Region

For citation: Albitskiy Valery Yu., Semenova Irina L. Development Stages of Children Healthcare in Nalchik District of Terek Region. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2024;23(6):416–419. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i6.2843>

С целью уменьшения заболеваемости среди детей областным руководством издаются ряд приказов, назначаются особые санитарные комиссии. В слободе Нальчик в состав такой комиссии входили окружной врач, слободской старшина, провизор и два лица, выбранные обществом. В остальных поселениях были образованы санитарные отряды, действующие под наблюдением врача или начальников надлежащих районов, специально была издана «Инструкция для членов городской, окружной, станично-слободской и сельской полиции Терской области», а также для местных санитарных комиссий «по прекращению этих заболеваний» [2]. Врачи, как члены санитарных комиссий и отрядов, были обязаны представлять донесения при появлении заразных болезней безотлагательно и затем ежедневно до прекращения их. В своих донесениях указывали причины появления заразных болезней, докладывали о дальнейшем лечении, способе лечения и мерах, принимаемых к их прекращению [3].

Основными причинами детской заболеваемости и смертности в Кабарде и Балкарии являлись инфекционные болезни. В августе 1891 г. областная газета сообщала, что «в Прохладном до того сильно распространились корь и скарлатина, что редкий день не выносят по 3–4 маленьких гробика, а по одному так каждый день. Хотя в Прохладном есть частный врач, но он положительно не в состоянии бороться с распространением этих заразных болезней, так как не может влиять на принятие полицейской-врачебных мер и также невозможно управиться» [4]. В станицах бабки-знахарки лечили скарлатину — выдавливая пальцами нарывы в горле больного ребенка, заражая гноем все вокруг, ребенок задыхался и часто умирал. Матери искали спасения у священников. Несли больных причащаться святыми дарами, чтобы исцелить их, а другие причащали своих ребят, чтобы спасти их от заболевания, уповая на Бога. Священнослужитель причащал тех и других одной ложечкой, заражая через нее здоровых детей. От скарлатины умирало до 30%, а от дифтерии — от 40 до 64% заболевших детей [5].

В конце XIX столетия в округе снова регистрируются инфекции: корь, от которой за 8 дней из 63 заболевших умерло 5 детей, оспа, дававшая осложнения — слепоту. Об этом можно судить по данным переписи населения в 1897 г.: в Терской области на 100 тыс. жителей среди 278 слепых было 203 ослепших от оспы [6]. В ноябре 1897 г. окружной врач В.Н. Грамматиков снова пишет рапорт о принятии мер в слободе Нальчик против скарлатины и оспы [7].

Вспышки детских инфекций продолжались и в 1898 г. По сообщению врача И.И. Пантюхова, в Терской области в течение года от оспы, дифтерита, скарлатины и кори погибли от 12 до 15 человек на 100 заболевших этими инфекциями [8]. С целью предупреждения заражения дифтерией и другими заразными болезнями в округе врач и фельдшеры оповещали население, в каких семьях появились больные, чтобы избежать контакта с ними. А во Владикавказе для этого в газете «Терские ведомости» печатали адреса и фамилии с указанием числа больных и их возраста [9].

Состояние здоровья детского населения округа отличали крайне негативные тенденции. Так, в 1900 г. в слободе Нальчик, где медпомощь была сравнительно более доступной, из 135 умерших жителей 86% составляли дети. По Нальчикскому округу в это время умерло 1717 жителей на 2738 родившихся. А в 1903 г. в округе родилось 1238, умерло же больше, чем родилось — 1487.

Прибывший в 1900 г. в Нальчикский округ фельдшер Николай Васильевич Сухов в разгар эпидемии оспы среди детей аулов при попытке провести оспенную вакцинацию встретился с сопротивлением родителей, которые не хотели прививать кровь «гяуров» ни себе, ни детям. Пришлось

прибегнуть к авторитету муллы. Многих удалось спасти, но были и жертвы — как умершие, так и ослепшие. Именно благодаря фельдшерскому составу участков Нальчикского округа с помощью прививок удалось прекратить вспышку инфекции среди взрослого и детского населения.

В Терской области за этот же период прошла эпидемия кори и других детских болезней, причем почти половина от общего числа умерших приходилась на Пятигорский отдел, куда входил Нальчикский округ. Эпидемия потребовала дополнительно командировать врачей и фельдшеров из других частей области. Наибольшее число заболевших в 1903 г. пришлось на скарлатину, корь, грипп и оспу, высокий коэффициент смертности приходился на детское население, от скарлатины в том же году от общего количества умерших до 34% составило детское население [10].

Характерно следующее историческое свидетельство: когда детские инфекционные болезни посещают балкарские аулы, «дети мрут, как мухи, — писал Н.П. Тульчинский, — горец плохо верит в русскую медицину и очень редко обращается к участковому фельдшеру или к окружному врачу; да и последние совершенно бессильны оказать существенную пользу населению; фельдшер и врач принимают всевозможные меры по изоляции больных детей, прописывают лекарства, дают указания по санитарной части и т.д.; но все эти благие меры и указания разбиваются прахом о косность и невежество горцев; уехали врач и фельдшер, и все остается по-старому: женщины с малыми и грудными детьми, по обычаю, продолжают посещать дома, где есть больные и умершие дети, отсюда широкое распространение детских эпидемий, которые беспрепятственно разгуливают по домам, косят и косят детей» [11].

Заметным событием в изучении детского здоровья в регионе стало предпринятое участковым врачом станицы Михайловская Николаем Абрамовичем Вертеповым медико-географическое исследование причин высокой детской смертности в области. Н.В. Вертепов считал, что повышенная смертность детей в западной части области была обусловлена употреблением детьми более грубой пищи. Что же касается повышения смертности среди детей казачества по сравнению с коренным населением, это объяснялось более продолжительным кормлением горцев грудным молоком и поздним переходом к твердой пище.

Сказывалось также преимущество горской люльки перед русской подвесной люлькой. У местного населения в люльке имелось соответствующее приспособление для отвода экскрементов ребенка, применялось жесткое пеленание, где ребенка пеленали вместе с люлькой, и сама люлька была удобна для переноса [12]. Меньшую поражаемость дыхательных путей детей коренного населения также объясняли способом пеленания, который приучает ребенка дышать носом, что давало больше шансов не заболеть [13].

Однако горская люлька имела и отрицательное влияние на развитие ребенка. У всех новорожденных в 1% случаев встречался врожденный вывих тазобедренного сустава, причем у девочек в 6–7 раз чаще, чем у мальчиков. Также жесткое пеленание младенцев к доске люльки способствовало развитию у детей кабардинцев и балкарцев сплющиванию затылочных костей головы [14].

Во второй половине XIX столетия развитию будущей системы охраны материнства и младенчества способствовали проведенные в стране университетская и земская реформы, открытие кафедр педиатрии и гигиены; широкое развитие общественной медицины, а также социально-гигиенические исследования земских врачей и первых российских педиатров. Возникло понимание необходимости активного, решающего участия государства в строительстве системы охраны здоровья матери и ребенка [15].

В то же время во второй половине XIX и начале XX в. врачебная и стационарная медицинская помощь детскому населению Нальчикского округа Терской области фактически не оказывалась. Во время эпидемий больше всех страдали дети, что связано с почти полным отсутствием врачебной помощи, задержкой донесений о ходе эпидемий и смягчением истинной картины их распространения [16, 17].

В оказании медицинской помощи, кроме народной медицины, заметную роль стал играть средний медицинский персонал и прежде всего повивальные бабки и ученые акушерки. Ситуация изменилась в силу реформ, проведенных Александром Вторым, преобразования коснулись не только экономики, промышленности, но и медицинского дела, в частности медицинского образования, которое стало доступно женщинам.

В 1871 г. российское правительство разрешило «содействовать распространению курсов акушерских наук, чтобы дать возможность наибольшему числу женщин приискать себе акушерские знания» [18]. «Ввиду пользы, приносимой госпитальной деятельностью сестер милосердия, разрешить женщинам занятия фельдшерские и по оспопрививанию, а также аптекарские в женских лечебных заведениях», — указывалось в правительственном распоряжении [18]. Для женщин были установлены две акушерские степени: степень повивальной бабки и степень ученой акушерки.

На Северный Кавказ начали приезжать повивальные бабки [19]. Их ко второй половине XIX в. насчитывалось пять. Появление ученой акушерки в крае было большим событием в родовспоможении. Акушерки впервые «вторглись» в сферу оказания медицинской помощи женщинам, так как медики старались не вмешиваться в лечение женщин. Эти ограничения были обусловлены также религиозными запретами. В результате темноты и невежества процветало знахарство. Почти в каждом ауле были старухи, выполнявшие обязанности повитухи.

В 1868 г. в Пятигорске стала работать повивальная бабка Елизавета Ивановна Беляева [20]. После ее переезда и годового отсутствия в Георгиевском округе повивальной бабки в 1874 г. в распоряжение окружного врача направляется в округ повивальная бабка Мария Алхасова [16, 17].

В 1875 г., когда создается Пятигорский округ и окружным городом становится город Пятигорск, повивальная бабка Мария Алхасова становится городской акушеркой, а пятигорской окружной повивальной бабкой назначается Екатерина Ильинична Полякова, которую в 1877 г. сменяет Александра Константиновна Соколова [16, 17].

В 1879 г., когда в Нальчик приезжает семья медиков Тавлиновых, на должность окружной повивальной бабки прибывает Ксения Федоровна Тавлинова [20]. В 1881 г. на эту должность принимается Екатерина Александровна Правдикова, а в 1882 г. в образованный Нальчикский округ Терской области на должность акушерки принята Елена Васильевна Сидорова.

В 1903 г. в Нальчикский округ прибыла повивальная бабка Евгения Ивановна Бирюкова, сменившая Ксению Федоровну Ивакину, также местные жители вспоминают Екатерину Петровну Долинскую. Екатерина Петровна происходила из дворян, имела специальность акушерки, и пока ей позволяли возраст и здоровье, она помогала населению округа. Вместе с Екатериной Петровной на территории округа оказывали акушерскую помощь и сестры Александра Ивановна Никольская и Мария Ивановна Шершунова.

В округе плохо обстояло дело с акушерской помощью. Склонные принимать хроническое течение женские болезни требовали регулярного квалифицированного

лечения, которое не могло быть выполнено в станичной обстановке. Женщины стеснялись обращаться с болезнями половой сферы к фельдшеру и шли от одной знахарки к другой, в итоге чего здоровье все более и более расстраивалось — и заканчивалось утратой трудоспособности.

Все чаще появляются требования об открытии акушерских коек при войсковых больницах, обслуживавших казачество. Общим Присутствием Терского областного правления 5 ноября 1910 г. было принято ходатайство перед начальством об открытии двух приемных покоев в станицах Прохладной и Курской с назначением двух врачей и одного фельдшера, а также введение пяти должностей акушеров-фельдшериц и двух участковых фельдшеров [21].

На все население Терской области в начале 1911 г. имелось 56 повивальных бабок. На 20 500 человек приходилась одна повивальная бабка.

В 1913 г. в слободу Нальчик прибывает повивальная бабка Пелагея Никифоровна Пржевальинская. Ей начинает помогать дочь бывшего муллы Нальчикской горской школы Фердаус Ильясовна Сарова, работавшая с 1911 г. в Кабардинском приемном покое еще юной девушкой как сестра милосердия, поощряемая заведующим приемным покоем.

В ноябре 1914 г. Фердаус обращается с прошением к начальнику округа подполковнику С.К. Клишбиеву и выборным от кабардинского и горского народа с просьбой: «...чтобы иметь более опыта в науке и в знаниях также обязанностей акушерки и к тому же имея желание поступить на акушерские курсы, учрежденные в Москве или Баку, но по своей крайней бедности я не имею средств поступить на эти курсы, требуется плата, а курсы эти необходимо пройти в течение года. Я надеюсь, что благородные представители кабардинского народа не откажут мне в этом святом деле помощи страждущему своему народу, а тем более в акушерском персонале у нас в Кабарде ощущается большая нужда. При этом представляю свидетельство о службе моей в Кабардинском приемном покое. К сему Ф. Сарова».

Через 6 дней состоялся «приговор» доверенных от всех сельских обществ Большой и Малой Кабарды и пяти сопредельных горских обществ, по которому жительнице селения Атажукино-3 Фердаус Саровой было «ассигновано на прохождение годичных курсов 650 рублей», ибо «потребность в кабардинке-акушерке, несомненно, велика, и что она будет крайне полезной для народа труженицей» [22].

Окончив курсы в г. Баку, Фердаус Ильясовна вновь возвращается в Нальчик и продолжает работать. Она стала первой акушеркой из горянок Нальчикского округа.

В 1916 г. из приемного покоя уволилась повивальная бабка Пелагея Пржевальинская, обучавшая первую горянку-акушерку Фердаус Сарову основам повивального дела. На ее место была переведена из Моздокского отдела Мария Уколицкая, которую в декабре сменила из Сунжинского отдела Елизавета Крабовец [13].

Политические события в России 1917 г. коснулись и окраин Российской империи: приемный покой в Нальчике и фельдшерские участки на территории округа прекратили свою деятельность, и накануне Октябрьской революции 1917 г. в Нальчикском округе медицинская служба практически отсутствовала.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В изучаемый период (1882–1921) на территории Нальчикского округа Терской области практически отсутствовала служба охраны здоровья детей. В условиях несформированной системы государственной поддержки по обеспечению медицинской помощью детского населения округа коренные жители прибегали к услугам

представителей народной медицины. Высокая детская заболеваемость и смертность стали следствием низкого социально-экономического уровня развития области, отсутствия квалифицированного медицинского персонала — акушеров, повивальных бабок, врачей. Медицинская помощь населению сводилась к оспопрививанию, однако оспа, так же как и холера, малярия, оставалась серьезной угрозой для жизни и здоровья детей, в том числе в связи с нежеланием горцев использовать вакцины «гяуров».

Структура детской смертности и заболеваемости свидетельствовала о недостатках в работе службы охраны здоровья детей, нехватке квалифицированного медицинского персонала, отсутствии лечебных учреждений, недоверии местного населения к проводимым противоэпидемическим мероприятиям — все это не позволяло улучшить показатели детского здоровья.

В период с 1917 по 2021 г. медицинская служба в Нальчикском округе фактически прекратила свою деятельность.

Изучение материалов Центрального государственного архива Кабардино-Балкарской Республики позволило ввести в научный оборот имена первых медицинских работников, осуществлявших акушерскую и педиатрическую помощь населению Нальчикского округа Терской области.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено при финансовой поддержке Внутреннего гранта КБГУ им. Х.М. Бербекова (договор № 2 от 09.07.2024).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Собрание указаний. — СПб.; 1893. — № 69. — С. 670. [Collection of instructions. St. Petersburg; 1893;69:670. (In Russ).]
2. Сухов Н.В. Здравоохранение КБАССР. — Нальчик. — С. 15. [Sukhov NV. H Zdravookhranenie KBASSR. Nalchik. p. 15. (In Russ).]
3. Терский календарь на 1892 г. — Владикавказ; 1891. — С. 102. [Terskii kalendar' na 1892 g. Vladikavkaz; 1891. p. 102. (In Russ).]
4. Отчет медицинского департамента за 1877 год. — СПб.; 1878. — С. 150. [Otchet meditsinskogo departamenta za 1877 god. St. Petersburg; 1878. p. 150. (In Russ).]
5. Жук А.П. Развитие общественной медицинской мысли в России в 60–70-х годах XIX в. — М.; 1963. [Zhuk AP. Razvitiye obshchestvennoi meditsinskoi mysli v Rossii v 60–70-kh godakh XIX v. Moscow; 1963. (In Russ).]
6. Первая всеобщая перепись населения в Российской империи. — 1897. [Pervaya vseobshchaya perepis' naseleniya v Rossiiskoi imperii. 1897. (In Russ).]
7. Токарев К.Н., Греков Т.И. По следам минувших эпидемий. — Л.; 1986. — С. 11. [Tokarev KN, Grekov TI. Po sledam minuvshikh epidemii. Leningrad; 1986. p. 11. (In Russ).]
8. Пантюхов И.И. Особенности болезней на склонах Кавказа // Сборник, издаваемый Кавказским медицинским обществом. — Тифлис; 1866. — № 1. — С. 61–71. [Pantukhov II. Osobennosti boleznei na sklonakh Kavkaza. In: Sbornik, izdavaemyi Kavkazskim meditsinskim obshchestvom. Tiflis; 1866;(1):61–71. (In Russ).]
9. Терские ведомости. — 1899. — № 121. [Terskie vedomosti. 1899;(121). (In Russ).]
10. Терские ведомости. — 1903. — № 3, 9, 54, 91. [Terskie vedomosti. 1903;(3, 9, 54, 91). (In Russ).]
11. Тульчинский Н.П. Пять горских обществ Кабарды // Терский сборник. — Владикавказ; 1903. — № 5. — С. 198. [Tulchinsky NP. Pyat' gorskikh obshchestv Kabardy. Terskii sbornik. Vladikavkaz; 1903;(5):198. (In Russ).]
12. Терские ведомости. — 1871. — № 24. [Terskiye vedomosti. 1871;(24). (In Russ).]
13. Семенова И.Л. Охрана здоровья детей дореволюционной России в Кабарде и Балкарии // Российский педиатрический

FINANCING SOURCE

The research was carried out with financial support from Internal grant of Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov (contract No. 2, 09.07.2024).

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Not specified.

ВКЛАД АВТОРОВ

И.Л. Семенова — поиск и анализ литературных данных, написание статьи.

В.Ю. Альбицкий — выработка концепции, редактирование статьи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Irina L. Semenova — literature search and analysis, manuscript writing.

Valery Yu. Albitskiy — concept development, manuscript editing.

ORCID

И.Л. Семенова

<https://orcid.org/0000-0002-2658-6551>

В.Ю. Альбицкий

<https://orcid.org/0000-0003-4314-8366>

- журнал. — 2022. — Т. 3. — № 1. — С. 279. [Semenova IL. Children healthcare in pre-revolutionary Russia in Kabarda and Balkaria. Rossijskij pediatričeskij žurnal — Russian Pediatric Journal. 2022;3(1):279 (In Russ).]
14. Кавказский календарь на 1869 год. — Тифлис; 1868. — С. 101. [Kavkazskii kalendar' na 1869 god. Tiflis; 1868. p. 101. (In Russ).]
15. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю. 100 лет советской системе охраны здоровья матери и ребенка: успехи, проблемы, уроки // Вопросы современной педиатрии. — 2018. — Т. 17. — № 1. — С. 11–15. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v17i1.1851> [Baranov AA, Albitskiy VYu. 100 years of the Soviet system of maternal and child health protection: successes, problems, lessons. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2018;17(1):11–15. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v17i1.1851>]
16. Кавказский календарь на 1876 год. — Тифлис; 1875. — С. 50. [Kavkazskii kalendar' na 1876 god. Tiflis; 1875. p. 50. (In Russ).]
17. Кавказский календарь на 1875 год. — Тифлис; 1874. — С. 103. [Kavkazskii kalendar' na 1875 god. Tiflis; 1874. p. 103. (In Russ).]
18. Исторический обзор правительственных распоряжений по вопросу о врачебном образовании женщин. — СПб.; 1883. — С. 6–7. [Istoricheskiy obzor pravitel'stvennykh rasporyazhenii po voprosu o vrachebnom obrazovanii zhenshchin. St. Petersburg; 1883. pp. 6–7. (In Russ).]
19. Терские ведомости. — 1871. — № 24. [Terskie vedomosti. 1871;(24). (In Russ).]
20. Всеподданнейший отчет начальника Терской области и кавказского атамана Терского казачьего войска о состоянии области и войска за 1879 г. — Владикавказ; 1880. — С. 93, 95, 97. [Vsepoddanneishii otchet nachal'nika Terskoi oblasti i kavkazskogo atamana Terskogo kazach'ego voiska o sostoyanii oblasti i voiska za 1879 g. Vladikavkaz; 1880. pp. 93, 95, 97. (In Russ).]
21. ЦГА КБАССР. ОЗТ-35. Терский календарь, 1910. [CSA KBASSR. OST-35. Terskii kalendar', 1910. (In Russ).]
22. ЦГА КБР. Ф. 6. Оп. 1. Эк. 98. — Л. 86. [CSA KBR. Fund 6. Inventory 1. Ex. 98. L. 86. (In Russ).]

С.А. Шер, В.Ю. Альбицкий

НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация

Детские дома и медико-социальное сопровождение детей во время Великой Отечественной войны и в послевоенное десятилетие (1941–1956)

Контактная информация:

Альбицкий Валерий Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отдела социальной педиатрии и организации мультидисциплинарного сопровождения детей НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки России

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, стр. 1, e-mail: albicky1941@yandex.ru

Статья поступила: 26.09.2024, принята к печати: 16.12.2024

В статье представлены результаты историко-медицинского исследования, основанного на архивных и литературных источниках и отражающего состояние детских домов и медико-социального сопровождения детей, оказавшихся в трудной жизненной ситуации и социально опасном положении во время Великой Отечественной войны и в послевоенное десятилетие (1941–1956).

Ключевые слова: детские дома, медико-социальное сопровождение, Великая Отечественная война (1941–1945), послевоенное десятилетие (1946–1956)

Для цитирования: Шер С.А., Альбицкий В.Ю. Детские дома и медико-социальное сопровождение детей во время Великой Отечественной войны и в послевоенное десятилетие (1941–1956). Вопросы современной педиатрии. 2024;23(6):420–423. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i6.2824>

В соответствии с идеологическими основами советского здравоохранения государство возлагало на себя ответственность как за охрану здоровья детей, так и за их социальные права, поскольку борьба за снижение детской заболеваемости и смертности во многом определяется не только эффективностью медицинского обеспечения, но и социально-правовой, а также материальной поддержкой. В годы Великой Отечественной войны и в послевоенное десятилетие медико-социальная помощь детям, оставшимся без попечения родителей, приобрела особое значение.

Целью исследования являлись изучение состояния детских домов во время Великой Отечественной войны и в послевоенное десятилетие и оценка эффективности медико-социальной помощи, которая была оказана детям как наиболее уязвимой и незащищенной категории населения, оказавшейся в трудной жизненной ситуации и социально опасном положении.

Проведенное историко-медицинское исследование, основанное на изучении архивных документов и литературных источников, показало, что условия тяжелого военного и послевоенного периода, которые привели к обострению проблемы безнадзорности, поставили перед правительством, руководителями детского здравоохранения, педиатрами, органами социальной защиты ответственные задачи по организации медико-социальной помощи детям, оказавшимся в трудной жизненной ситуации и социально опасном положении.

Несмотря на тяжелейшее военное и социально-экономическое положение, правительство проявляло заботу о здоровье и жизни сотен тысяч осиротевших во время войны детей, потерявших жилище и семьи. Это были дети, как проживавшие на территориях, освобожденных от фашистских оккупантов, так и эвакуированные на восток страны. С начала войны и до мая 1943 г. связь с родителями потеряли более 190 тыс. детей. В борьбе

Stella A. Sher, Valery Yu. Albitskiy

Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

Orphanages and Health and Social Care for Children During the Great Patriotic War and Post-War Decade (1941–1956)

This article presents the results of historical and medical study based on archival and literary sources. It demonstrates the state of orphanages and health and social care for children who were in hard times and socially dangerous situations during the Great Patriotic War and post-war decade (1941–1956).

Keywords: orphanages, health and social care, the Great Patriotic War (1941–1945), post-war decade (1946–1956)

For citation: Sher Stella A., Albitskiy Valery Yu. Orphanages and Health and Social Care for Children During the Great Patriotic War and Post-War Decade (1941–1956). *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2024;23(6):420–423. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i6.2824>

с детской безнадзорностью создавалась сеть детприемников и детдомов [1].

Учитывая сложную ситуацию, в соответствии с Постановлением Совнаркома СССР № 75 от 23 января 1942 г. «Об устройстве детей, оставшихся без родителей» народный комиссар здравоохранения СССР Г.А. Митерев подписал 27 января 1942 г. приказ, согласно которому наркомат здравоохранения союзных республик следовало организовать при местных исполкомах комиссии по устройству детей, оставшихся без родителей; обеспечить прием детей до трех лет в детские учреждения системы здравоохранения или на патронирование; обязать Государственную санитарную инспекцию (ГСИ) усилить контроль над приемниками-распределителями для детей [2].

Однако указанные директивы выполнялись далеко не везде и не всегда приемлемо. Особенно это касалось Калининской (сейчас — Тверская область), Молотовской (сейчас — Пермская область), Иркутской, Ивановской, Рязанской, Тамбовской областей, Татарской АССР (сейчас — Республика Татарстан), где комиссии по устройству детей, оставшихся без родителей, не выполняли должным образом свои обязанности, не обеспечивали учет беспризорных детей, не разворачивали сеть приемников-распределителей. ГСИ недостаточно контролировала работу приемников-распределителей, часто находившихся в неудовлетворительном санитарном состоянии. Органы здравоохранения и образования нередко не проверяли условия жизни патронированных и трудоустроенных детей, соблюдение их прав [3].

Учитывая отсутствие в ряде областей и городов подобного практического решения проблем, отраженных в указанных документах, 25 ноября 1942 г. Совнарком РСФСР принял еще одно Постановление, № 865 «О выполнении Постановления СНК СССР № 75 «Об устройстве детей, оставшихся без родителей». В декабре 1942 г. местные исполкомы и Совнаркомы определили задачи по усилению мероприятий с целью выявления и учета беспризорных детей; по улучшению контроля условий жизни усыновленных, патронированных и трудоустроенных детей; по разворачиванию широкой сети приемников-распределителей; введению в штаты отделов народного образования должности инспектора по патронированию, опеке и усыновлению [3].

С целью ликвидации детской беспризорности и безнадзорности в блокадном Ленинграде органы милиции создавали специальные патрули, которые задерживали всех детей без родителей на рынках, на улицах после 21 часа и оперативно решали вопросы их направления в приемники-распределители. После осмотра и карантина детей младшего возраста отправляли в детские дома, старше 14 лет — в ремесленные училища или на производство. О масштабах деятельности комиссий Ленинграда и области свидетельствуют следующие цифры: за 1944 г. с улиц и из других общественных мест изъяли 66 629 беспризорных и безнадзорных детей [4].

В Чувашской АССР в 1942 г. комиссия направила 164 беспризорных ребенка до 15 лет в детские приемники-распределители, расположенные в Чебоксарах, в Канаше и Алатыре, 234 подростка были трудоустроены [5].

В г. Горьком, являвшемся крупным эвакуационным центром, а также в Горьковской области в 1943 г. благодаря работе созданных областной, городской и районных комиссий по устройству детей, родители которых погибли на фронте или во время вражеских авианалетов, открыли 114 детских домов на 10 125 детей и детский дом санаторного типа на 180 мест для маленьких пациентов с туберкулезом. Также в Горьком и области организовывались детские интернаты и детские дома дневного пребывания для детей, чьи матери трудились на заводах

и фабриках с утра до позднего вечера. Кроме того, на протяжении 1943 г. через Горьковский облздравотдел и райздравотделы жители города усыновили 432 ребенка, взяли под опеку 1186 детей, под патронат — 1176 [6].

К концу первого периода Великой Отечественной войны в СССР насчитывалось 4370 детских домов, в которых находились 688 750 воспитанников. Несмотря на расширение сети детских учреждений постоянного проживания, мест в них все равно не хватало [7].

После Великой Отечественной войны в СССР было организовано свыше 650 детских домов, в которых воспитывались более 600 тыс. детей-сирот, в РСФСР — около 400 тыс. детей [8].

По данным отдела по борьбе с детской беспризорностью и безнадзорностью МВД СССР, после войны число детей-сирот увеличилось с 46% в 1945 г. до 53% в 1947 г. В 1948 г. численность детей, лишившихся родителей и подлежащих учету в Центральном адресно-справочном детском столе, составляла около 2,5 млн. Рост числа беспризорных детей объяснялся не только войной, но и голодом, разразившимся в отдельных регионах СССР в 1946–1947 гг. [9].

Вследствие сложившейся ситуации в послевоенные годы значительно возросла потребность в учреждениях для осиротевших и потерявших родителей детей. В дома ребенка, принадлежавшие ведомству Министерства здравоохранения, принимали детей в возрасте до 3 лет. В детские дома, относившиеся к ведомству Министерства просвещения, направляли детей дошкольного и школьного возраста. Система воспитания в них была направлена на формирование здоровых детей, правильно подготовленных к производственной и общественной деятельности. В системе Минздрава функционировали также лечебные дома ребенка и лечебные детские дома, Положение о которых еще во время Великой Отечественной войны, 14 декабря 1944 г. подписала заместитель наркома здравоохранения СССР М.Д. Ковригина. Лечебные дома ребенка являлись «учреждениями для лечения и воспитания детей 1–5 лет, не подлежащих по состоянию здоровья помещению в дом ребенка обычного типа: детей с нервно-психическими заболеваниями, глубокими расстройствами речи, глухонемых, слепых, с врожденным или приобретенным калечеством». По достижении пятилетнего возраста дети переводились в лечебные детские дома [6].

В послевоенный период Совнарком СССР, Наркоматы здравоохранения СССР и РСФСР для обеспечения нормативно-правовой базой детей, находившихся в трудной жизненной ситуации, приняли ряд мер по их медико-социальному сопровождению.

7 июля 1946 г. Минздрав СССР подготовил справку «О санитарном состоянии и медицинском обслуживании детских домов», в которой была дана оценка работы детских домов, расположенных на территории 39 областей РСФСР. Обследование детдомов проводили представители Минздрава СССР и ГСИ. В соответствии с результатами проверки, на 1 июля 1946 г. в обследованных регионах насчитывалось 2114 детдомов, в которых воспитывались 215 914 детей, и 44 лечебных детских дома на 2905 детей. Инспектирование детских домов показало, что они были обеспечены врачами на 68% и средним медперсоналом на 100%. Удовлетворительно были укомплектованы врачами детские дома в Воронежской, Омской областях, Саратове, Ростове-на-Дону, Северо-Осетинской АССР, недостаточно — в Молотовской, Тюменской, Иркутской, Челябинской областях, Алтайском, Красноярском, Приморском, Хабаровском краях, Башкирской, Удмуртской и Якутской АССР. Медсестры работали в детдомах ежедневно, врачи — 2–3 раза в неделю в городах, в сельской местности — 1–2 раза в месяц или по вызову [10].

Всем воспитанникам выполняли профилактические прививки. Летом 1946 г. дети отдыхали в пионерских лагерях, санаториях, лесных школах, на дачах, где проводились оздоровительные мероприятия, фагирование против дизентерии детям и персоналу детдомов. Воспитанники получали трехразовое питание, хотя оно было однообразное, низкокалорийное [11].

Инспектирование детских домов выявило значительные изъяны в их работе. Детские дома нуждались в капитальном ремонте, новом оснащении, детской мебели, отмечался дефицит одежды и обуви. Инспекторы обнаружили неудовлетворительное санитарное состояние детдомов, их значительное переуплотнение, недостаточное обеспечение банями, прачечными, предметами личной гигиены. Во многих детдомах отсутствовали медицинские изоляторы, карантинные группы. Нередко врачи, особенно совместители, не соблюдали график посещения детдомов, недобросовестно относились к своим должностным обязанностям, не проводили учет физического развития детей и состояния их здоровья. Медсестры, нередко не имея достаточной квалификации, работали без врачебного контроля [10].

Результатом скученности детей, нарушения санитарных норм, нерегулярного проведения гигиенических процедур и оздоровительных мероприятий являлась высокая заболеваемость острыми респираторными инфекциями, пневмонией, чесоткой, трихофитией, трахомой, а также корью, коклюшем, скарлатиной, дизентерией. Зачастую среди здоровых воспитанников детдомов инспекторы выявляли больных с открытыми формами туберкулеза легких, которых своевременно не госпитализировали в специализированные лечебные учреждения [10, 11].

С целью улучшения медико-санитарного обслуживания воспитанников детдомов 3 декабря 1946 г. Министерство здравоохранения РСФСР совместно с Министерством просвещения РСФСР издало Приказ № 957/607-о «Об улучшении санитарного состояния и медицинского обслуживания детских домов», в соответствии с которым местным органам здравоохранения и народного образования в месячный срок следовало провести целый ряд неотложных мероприятий. План действий включал ликвидацию скученности воспитанников; запрет приема детей сверх установленной нормы; наведение в детдомах должного санитарного порядка, обеспечение недостатками оборудованием и инвентарем; организацию во всех детдомах карантинных групп для вновь поступающих воспитанников; открытие медицинских изоляторов, обеспечение ухода за детьми в них; неуклонное выполнение санитарного режима, обеспечение необходимых условий для соблюдения личной гигиены; организацию при детдомах банно-прачечного обслуживания, регулярного снабжения мылом, дезкамер; развертывание санаторных детских домов; проведение семинаров для директоров и воспитателей по вопросам гигиены детей и профилактике инфекционных заболеваний [12].

Реализация разработанных мер позволила несколько улучшить медицинское обслуживание в детских домах. На основании Постановления Совета министров СССР № 824 «О мерах по дальнейшему улучшению работы детских домов» от 24 февраля 1949 г. министр здравоохранения СССР Е.И. Смирнов и руководители органов здравоохранения на местах провели ряд мероприятий по совершенствованию медицинского обслуживания воспитанников детских домов. В течение 1949–1950 гг. значительное число детдомов укомплектовали врачами, фельдшерами, организовали на местах профосмотры с привлечением фтизиатров, дерматологов-венерологов, окулистов и других специалистов, что давало воз-

можность выявлять больных с трахомой, грибковыми заболеваниями кожи, открытыми формами туберкулеза. Значительную часть выявленных больных, нуждавшихся в изоляции и лечении, стали госпитализировать в лечебные учреждения или специально выделенные лечебные детдома. Больным детям с открытыми формами туберкулеза предоставляли бесплатные путевки в местные противотуберкулезные санатории. Принятые меры по улучшению медицинского сопровождения повлияли на снижение заболеваемости [12].

Несмотря на улучшение ситуации, в работе детских домов отмечались недостатки. В течение ряда лет Минздрав СССР не получал никакой медицинской отчетности о заболевших воспитанниках детдомов. Только в конце 1950 г. Центральное статистическое управление дало согласие на утверждение ежеквартального отчета детского врача детдома, на госпитализацию заболевших воспитанников, что позволило улучшить медицинское обслуживание воспитанников и снизить заболеваемость [12].

Невзирая на имевшую место тенденцию к положительной динамике, инспекция, направленная Минздравом СССР в конце 1950 г. в регионы, выявила во многих детдомах ряд санитарно-гигиенических нарушений: сохранявшуюся скученность детей, отсутствие умывальных комнат, бань, изоляторов. Основываясь на полученных доказательствах продолжавшихся нарушений, Минздрав СССР утвердил план продления реализации Приказа «О мерах по дальнейшему улучшению работы детских домов»: совершенствование медицинской помощи воспитанникам, обеспечение постоянными врачами, особенно сельских детдомов, увеличение их материального обеспечения, уменьшение перегруженности детских домов [12].

В 1950-х гг. ситуация с детскими домами стала меняться. Во-первых, несмотря на тяжелые послевоенные годы, сотни тысяч людей брали детей-сирот на воспитание в семьи. В 1953 г. в РСФСР число таких детей увеличилось до 73,4%. Во-вторых, изменился контингент воспитанников детдомов. Прежде всего это были дети матерей-одиночек, а также родителей, не способных содержать и воспитывать детей вследствие нужды, болезней, инвалидности и аморального поведения. Количество детей-сирот значительно уменьшилось, и они стали составлять около 9% от всех воспитанников детдомов. В-третьих, имел значение временной фактор. К середине 1950-х гг. дети войны повзрослели и не нуждались в содержании в детдомах. В результате количество детских домов сократилось [8].

По инициативе Н.С. Хрущева, когда 15 сентября 1956 г. ЦК КПСС и Совет министров СССР приняли Постановление № 1289 «Об организации школ-интернатов», во всех союзных республиках началась кампания по созданию и развитию сети школ-интернатов. По мнению Н.С. Хрущева, государство должно было заниматься воспитанием детей с рождения, чтобы ребенок мог пройти систему воспитания через ясли, детский сад и школу с целью подготовки здорового человека для будущего коммунистического общества. Согласно Постановлению, в школы-интернаты принимались дети одиноких матерей, инвалидов войны и труда, сироты, дети из малообеспеченных семей, для воспитания которых отсутствовали необходимые условия в семье [13]. Это была своего рода утопическая социальная идея изъятия подрастающего поколения из неблагополучных жилищно-бытовых условий и помещения их под опеку государства.

Таким образом, невзирая на многочисленные трудности, невзгоды и испытания военного и послевоенного времени, Советскому государству удалось создать условия для спасения сотен тысяч детей, оказавшихся в трудной жизненной ситуации и социально опасном положении. Увеличение числа детских домов во время Великой

Отечественной войны и непосредственно в послевоенный период являлось вынужденной мерой, обусловленной ростом числа подкидышей, сирот, потерявших своих родителей в годы войны. Государству пришлось уделять большое внимание нормализации санитарно-гигиенических условий, в которых находились воспитанники, улучшению медицинского обслуживания данной категории детей, их физическому развитию, воспитанию, борьбе с инфекционными заболеваниями — в первую очередь, с целью снижения детской заболеваемости и смертности в закрытых детских учреждениях. Несмотря на уменьшение числа безнадзорных детей и некоторое улучшение медицинского обслуживания детских домов, в 1950-е гг. требовалось продолжение напряженной работы по совершенствованию медико-социальной помощи детскому населению страны. Новой формой медико-социальной защиты детей из неблагополучных семей стали школы-интернаты.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ВКЛАД АВТОРОВ

С.А. Шер — поиск и анализ литературных данных, написание статьи.

В.Ю. Альбицкий — выработка концепции, редактирование статьи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Stella A. Sher — literature search and analysis, manuscript writing.

Valery Yu. Albitskiy — concept development, manuscript editing.

ORCID

С.А. Шер

<https://orcid.org/0000-0003-4364-2604>

В.Ю. Альбицкий

<https://orcid.org/0000-0003-4314-8366>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Емелин С.М. Борьба с детской беспризорностью и безнадзорностью в годы Великой Отечественной войны (1941–1945 гг.) // *Вопросы ювальной юстиции*. — 2010. — № 2. — С. 10–14. [Emelin SM. Bor'ba s detskoj besprizornost'yu i beznadzornost'yu v gody Velikoi Otechestvennoi voiny (1941–1945 gg.). *Issues of juvenile justice*. 2010;(2):10–14. (In Russ).]
2. *Здравоохранение в годы Великой Отечественной войны 1941–1945: сборник документов и материалов* / под ред. М.И. Барсукова, М.М. Кувшинского. — М.: Медицина; 1977. — 575 с. [Zdravookhraneniye v gody Velikoi Otechestvennoi voiny 1941–1945: Collection of documents and materials. Barsukov MI, Kuvshinskii MM, eds. Moscow: Meditsina; 1977. 575 p. (In Russ).]
3. *Постановление СНК РСФСР от 25 ноября 1942 г. № 865 «О выполнении Постановления СНК СССР № 75 «Об устройстве детей, оставшихся без родителей»*. — Тамбов: Тип. Изд-ва «Т. П.»; 1943. — 10 с. [Postanovleniye SNK RSFSR ot 25 noyabrya 1942 g. № 865 “O vypolnenii Postanovleniya SNK SSSR № 75 “Ob ustroystve detei, ostavshikhsya bez roditelei”. Tambov: “T. P.”; 1943. 10 p. (In Russ).]
4. Белозёров Б.П. Дети блокадного Ленинграда: проблемы спасения и защиты // *Беспризорность и безнадзорность в России. История и современность: научно-практическая конференция (28 октября 2008)*. — М.; 2008. — С. 54–65. [Belozarov BP. Deti blokadnogo Leningrada: problemy spaseniya i zashchity. In: *Besprizornost' i beznadzornost' v Rossii. Istoriya i sovremennost'*. Scientific and practical conference (October 28, 2008). Moscow; 2008. pp. 54–65. (In Russ).]
5. Матвеев Р.С., Альбицкий В.Ю., Денисова Т.Г. и др. Охрана здоровья детей в Чувашии в годы Великой Отечественной войны 1941–1945 гг. // *Вопросы современной педиатрии*. — 2022. — Т. 21. — № 4. — С. 10–16. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i4.2432> [Matveev RS, Albitskiy VYu, Denisova TG, et al. Children's Health Care in Chuvashia Region During the Great Patriotic War of 1941–1945. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2022;21(4):10–16. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i4.2432>]
6. Альбицкий В.Ю., Шер С.А. *Советская система охраны здоровья детей в годы Великой Отечественной войны* / под науч. ред. А.А. Баранова. — М.: ПедиатрЪ; 2022. — 112 с. [Al'bitskii VYu, Sher SA. *Sovetskaya sistema okhrany zdorov'ya detei v gody Velikoi Otechestvennoi voiny*. Baranov AA, sci. ed. Moscow: Peditr; 2022. 112 p. (In Russ).]
7. Серебряный Р.С., Камельских Д.В., Яремчук О.В. Социальная поддержка несовершеннолетних в первый период Великой Отечественной войны // *Вопросы современной педиатрии*. — 2022. — Т. 21. — № 3. — С. 229–233. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i3.2425> [Serebryaniy RS, Kamelskikh DV,

- Yaremchuk OV. Social Support for Minors in the First Period of Great Patriotic War. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2022;21(3):229–233. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i3.2425>
8. Тяпкина Т.Ю. Сиротство в СССР: причины и общее состояние проблемы // *Евразийский Союз Ученых (ЕСУ)*. — 2015. — № 4. — С. 29–32. [Tyapkina TYu. Sirotsstvo v SSSR: prichiny i obshchee sostoyanie problem. *Eurasian Union of Scientists (EUS)*. 2015;(4):29–32. (In Russ).] Доступно по: <https://euroasia-science.ru/istoricheskie-nauki/sirotsstvo-v-sssr-prichiny-i-obshchee-sostoyaniye>/?ysclid=m1i8pimd11867727293. Ссылка активна на 25.09.2024.
9. Зезина М.Р. Социальная защита детей-сирот в послевоенные годы (1945–1955) // *Вопросы истории*. — 1999. — № 1. — С. 127–136. [Zezina MR. Sotsial'naya zashchita detei-sirot v poslevoennyye gody (1945–1955). *Voprosy istorii*. 1999;(1):127–136. (In Russ).]
10. ГАРФ. Ф. 8009. Минздрав СССР. Оп. 21. Д. 239. *Материалы по медицинскому обслуживанию детских домов. 1945–1947 гг.* — Л. 18–22. [SARF. Fund 8009. USSR Ministry of Health. Inventory 21. Case 239. *Data on medical health care of orphanages. 1945–1947*. L. 18–22. (In Russ).]
11. ГАРФ. Ф. 8009. Минздрав СССР. Оп. 21. Д. 207. Переписка Управления лечебно-профилактической помощи детям Минздрава СССР с Управлениями лечпрофпомощи детям союзных республик по медицинскому обслуживанию детских домов и интернатов (24 июня – 3 декабря 1946 г.). — Л. 1, 2, 12–14. [SARF. Fund 8009. USSR Ministry of Health. Inventory 21. Case 207. *Correspondence between the Department of Medical and Preventive Care for Children of the USSR Ministry of Health and the Departments of Medical and Preventive Care for Children of the Union Republics on medical services for orphanages and boarding schools (June 24 – December 3, 1946)*. L. 1, 2, 12–14. (In Russ).]
12. Альбицкий В.Ю., Шер С.А. Советская система охраны здоровья детей. Послевоенное десятилетие: 1946–1956 гг. / под науч. ред. А.А. Баранова. — М.: ПедиатрЪ; 2024. — 192 с. [Al'bitskii VYu, Sher SA. *Sovetskaya sistema okhrany zdorov'ya detei. Poslevoennoe desyatiletie: 1946–1956 gg.* Baranov AA, sci. ed. Moscow: Peditr; 2024. 192 p. (In Russ).]
13. Иванова Г.И. Мегaproект Хрущева — школы-интернаты: от утопии к реальности // *Известия Самарского научного центра Российской академии наук. Отечественные истории*. — 2018. — Т. 20. — № 3. — С. 365–372. [Ivanova GM. Khrushchev's megaproject of boarding schools: from utopia to reality. *Izvestia of Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences*. 2018;20(3):365–372. (In Russ).]

А.А. Яковлев, Т.Н. Никитина, М.М. Костик

СПбГПМУ, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Увеиты, ассоциированные с ювенильным идиопатическим артритом. Современное состояние проблемы: вопросы эпидемиологии, патогенеза и клиники

Контактная информация:

Михаил Михайлович Костик, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, **тел.:** +7 (812) 416-52-96, **e-mail:** kost-mikhail@yandex.ru

Статья поступила: 08.07.2024, **принята к печати:** 16.12.2024

Увеит является наиболее частым внесуставным проявлением ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) и при отсутствии адекватного лечения приводит к развитию серьезных осложнений со стороны органа зрения, таких как катаракта, вторичная глаукома, отслойка сетчатки, лентовидная дистрофия роговицы. Наличие данной патологии снижает качество жизни пациентов и может приводить к значительными социально-экономическими потерям, как из-за прямых медицинских затрат, так и за счет потери трудоспособности, поскольку способно повлечь за собой полную потерю зрения. Увеиты детского возраста составляют примерно 5–10% от числа всех увеитов в популяции, однако их число увеличивается в последние годы. Этиология и патогенез увеита, ассоциированного с ЮИА, остаются недостаточно изученными, несмотря на довольно известную взаимосвязь увеита с ЮИА. Увеиты у детей сложны в диагностике в рутинной педиатрической практике как из-за особенностей течения (бессимптомное/малосимптомное), так и по причине сложностей в вербальной коммуникации и обследовании (дети раннего возраста), что представляет серьезную клиническую проблему. В статье представлены современные данные, касающиеся эпидемиологии, патогенеза, клинических проявлений, терминологии ЮИА-ассоциированных увеитов.

Ключевые слова: увеит, ювенильный идиопатический артрит, иридоциклит, панувеит, антинуклеарный фактор, антиген HLA B27

Для цитирования: Яковлев А.А., Никитина Т.Н., Костик М.М. Увеиты, ассоциированные с ювенильным идиопатическим артритом. Современное состояние проблемы: вопросы эпидемиологии, патогенеза и клиники. *Вопросы современной педиатрии*. 2024;23(6):424–437. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i6.2832>

ВВЕДЕНИЕ

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — это наиболее частое хроническое воспалительное заболевание суставов у детей [1]. ЮИА представляет собой диагноз исключе-

ния, объединяющий несколько гетерогенных заболеваний, для которых характерны следующие общие критерии:

- 1) персистирующий артрит с продолжительностью более 6 нед;

Alexandr A. Yakovlev, Tatiana N. Nikitina, Mikhail M. Kostik

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation

Juvenile Idiopathic Arthritis Associated Uveitis. Current Status: Epidemiology, Pathogenesis, and Clinical Issues

Uveitis is the most common extraarticular manifestation of juvenile idiopathic arthritis (JIA) and with no adequate management results in serious eye complications such as cataracts, secondary glaucoma, retinal detachment, and linear corneal dystrophy. This pathology reduces patients' quality of life and can lead to significant social and economic losses, both due to direct health costs and due to disability (total loss of sight). Childhood uveitis accounts for approximately 5–10% of all uveitis in global population, however their prevalence has been increasing in recent years. The etiology and pathogenesis of JIA-associated uveitis remains poorly studied despite the well-known correlation of uveitis with JIA. Uveitis in children is difficult to diagnose in routine pediatric practice, both due to its course (asymptomatic/mild), and due to challenging verbal communication and examination (young children), which poses significant clinical problem. This article presents current data on the epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, and terminology of JIA-associated uveitis.

Keywords: uveitis, juvenile idiopathic arthritis, iridocyclitis, panuveitis, antinuclear antibody, HLA B27 antigen

For citation: Yakovlev Alexandr A., Nikitina Tatiana N., Kostik Mikhail M. Juvenile Idiopathic Arthritis Associated Uveitis. Current Status: Epidemiology, Pathogenesis, and Clinical Issues. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2024;23(6):424–437. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i6.2832>

- 2) возникновение симптомов артрита до достижения 16-летнего возраста;
- 3) исключение других патологий, способных вызывать или имитировать клинические проявления артрита.

Увеит является наиболее частым внесуставным проявлением ЮИА [2]. Увеит — это комплексный термин, который объединяет более 30 клинически различных воспалительных состояний разных сред глаза [2]. Он определяется как изолированное воспаление увеального тракта, расположенного между сетчаткой и наружной оболочкой — склерой и роговицей. Увеальный тракт включает в себя радужку, ресничное тело, собственно сосудистую оболочку (хориоидею) [3–5]. В связи с анатомической близостью увеит зачастую трактуется как воспаление не только срединной оболочки глаза, но и прилежащих структур — сетчатки, зрительного нерва, стекловидного тела, склеры [6]. Увеит, ассоциированный с ЮИА, представляет собой серьезную проблему в связи с трудностями диагностики [5], что может приводить к осложнениям и последствиям, угрожающим зрению, вплоть до полной слепоты и инвалидизации в случае позднего начала или отсутствия эффективной терапии [7], что, в свою очередь, ведет к значительным социально-экономическим потерям — как из-за прямых медицинских затрат, так и за счет влияния на качество жизни [8].

КЛАССИФИКАЦИЯ И КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ УВЕИТОВ

Этиология увеитов различна. Согласно классификации международной группы по изучению увеитов

(International Uveitis Study Group; IUSG) их можно разделить на увеиты неинфекционной природы, инфекционной природы и маскарадные синдромы, к которым относятся заболевания, имитирующие течение увеита [9]. Увеиты при ревматических заболеваниях относятся к увеитам неинфекционной природы. В настоящее время принята стандартная номенклатура увеитов — SUN (Standardisation of Uveitis Nomenclature) с целью унификации описания течения и локализации увеита, а также определения активности воспалительного процесса (табл. 1–3) [6].

Увеит при ЮИА — это, как правило, передний увеит, характеризующийся преимущественно негранулематозным воспалением, наиболее часто протекающим бессимптомно в дебюте, однако возможны различные анатомические и клинические варианты течения [11].

Бессимптомные формы увеита чаще всего связаны с олигоартикулярным или серонегативным полиартикулярным подтипом ЮИА. Манифестный увеит, характеризующийся болевым синдромом красного глаза, как правило, возникает при энтезит-ассоциированном ЮИА, положительном по HLA-B27 [12].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ЮИА-АССОЦИИРОВАННЫХ УВЕИТОВ

Увеиты у детей встречаются намного реже, чем у взрослых, на их долю приходится всего 5–10% от общего числа всех увеитов в популяции [13]. Общая заболеваемость увеитами в исследовании, проведенном в Финляндии, составила 4,3 на 100 тыс. детского населения в год при

Таблица 1. Анатомическая классификация увеитов [6]

Table 1. Uveitis anatomical classification [6]

Тип	Основная локализация воспаления	Формы
Передний увеит	Радужка, ресничное тело Передняя камера	Ирит
		Иридоциклит
		Передний циклит
Промежуточный увеит	Плоская часть ресничного тела Стекловидное тело	Парспланит
		Задний циклит
		Гиалит
Задний увеит	Хориоидея Сетчатка	Очаговый, многоочаговый или диффузный хориоидит
		Хориоретинит
		Ретинохориоидит
		Ретинит
		Нейроретинит
Панувеит	Передняя камера + стекловидное тело + хориоидея/сетчатка	

Таблица 2. Варианты клинических проявлений ЮИА-ассоциированных увеитов [6, 10]

Table 2. Clinical variants of JIA-associated uveitis [6, 10]

Категория	Описание	Комментарий
Начало	Внезапное	
	Постепенное	
Продолжительность	Ограниченный	Менее или равно 3 мес
	Персистирующий	Более 3 мес
Течение	Острый	Внезапное начало, самоограничивающееся течение
	Рецидивирующий	Повторяющиеся эпизоды воспаления с периодами неактивности без терапии 3 мес и более
	Хронический	Персистирующий увеит с рецидивом в течение 3 мес без терапии

Таблица 3. Критерии оценки клеточной реакции во влаге передней камеры согласно SUN [6]

Table 3. Criteria for evaluating the cell response in anterior chamber according to SUN [6]

Активность	Клеток в поле зрения
0	Менее 1
0,5+	1–5
1+	6–15
2+	16–25
3+	26–50
4+	Более 50

распространенности 27,9 на 100 тыс. детского населения [14]. Эпидемиологические исследования последних 10 лет отмечают тенденцию к увеличению частоты встречаемости увеита. В одноцентровом исследовании, проведенном в Финляндии [15], содержащем информацию о 150 детях с впервые диагностированным увеитом в возрасте до 16 лет в период 2008–2017 гг., установлено увеличение распространенности увеита с 64 на 100 тыс. детского населения в 2008 г. до 106 на 100 тыс. детского населения в 2017 г. Средняя заболеваемость увеитом с 2008 по 2017 г. составила 14 на 100 тыс. детского населения без статистически достоверных различий между мальчиками и девочками. В корейском национальном популяционном исследовании заболеваемость и распространенность неинфекционного увеита у детей составляли 4,64 на 100 тыс. человеко-лет (95% ДИ: 4,52–4,76) и 8,25 на 100 тыс. человек (95% ДИ: 8,09–8,41) соответственно [16]. В исследовании 296 детей с увеитами передний увеит был выявлен у 53,4% пациентов, средний — у 28,0%, задний увеит и панuveит — в 11,1 и 7,4% случаев соответственно. Ведущими диагнозами были идиопатический увеит (31,1%), ЮИА (27,0%) [17]. Сводные данные по проанализированным исследованиям приведены в табл. 4.

На долю ЮИА-ассоциированных увеитов приходится от 8,1 до 61% от всех случаев увеита. Помимо ЮИА-ассоциированных увеитов, достаточно большую долю составляют идиопатические увеиты, для которых также характерен аутоиммунный механизм поражения [3]. Доля идиопатических увеитов варьирует от 18 до 71%, согласно мультицентровому когортному исследованию [21].

В некоторых исследованиях доля увеита, ассоциированного с ЮИА, выше, что может объясняться особенностями выборки или иными причинами. В исследовании [15] авторы объясняют достаточно высокий

показатель увеличением заболеваемости в последние годы и более тщательной диагностикой ЮИА в настоящее время. Следует отметить более низкую частоту ЮИА-ассоциированных увеитов у детей азиатского происхождения. В Российской Федерации данные о распространенности ЮИА-ассоциированного увеита ограничены единичными исследованиями: заболеваемость составляет 1,5–2,0 на 100 тыс. детского населения, распространенность — 8–11 на 1 млн детского населения [22].

Мультицентровое ретроспективное исследование в Тайване [23] показало, что у 44 (6,1%) из 722 больных ЮИА был выявлен увеит. Средний возраст установления диагноза ЮИА и ЮИА-ассоциированного увеита составил 10,7 и 11,1 года соответственно. У пациентов с увеитом отмечался более высокий титр антинуклеарных антител. Мальчики болели чуть чаще — 25 (56,8%) из 44, у 11 (25,0%) пациентов были выявлены осложнения увеита, а 8 (18,2%) перенесли операцию на глазах. У 17 (38,6%) из 44 больных была достигнута ремиссия длительностью не менее 6 мес, однако у 11 (25,0%) произошло обострение через 624,7 дня после достижения статуса неактивного заболевания. У девочек чаще встречались осложнения, а также они чаще подвергались оперативным вмешательствам. Кроме того, для Тайваня было характерно преобладание увеита, ассоциированного с ЮИА, у мальчиков, однако у девочек прогноз был хуже. В Европе частота увеита среди детей с ЮИА отличается между странами. В Германии она составила 12–14%, в Северной Европе (Финляндия, Швеция, Дания, Норвегия) — 9% (однако отмечается, что в Финляндии заболеваемость была значимо выше, чем в других странах Северной Европы, — 20%), в Испании — 19% от общего числа детей с ЮИА [24]. В сплошном исследовании, включавшем данные о 3271 пациенте с ЮИА из национального немецкого регистра BIKER, частота увеита составила 12% ($n = 405$) [25].

Интересны результаты когортного исследования с дебютом ЮИА с января 1997 по июнь 2000 г. в странах Северной Европы: Финляндии, Швеции, Норвегии, Дании [26]. Увеит был диагностирован у 89 из 435 детей: хронический бессимптомный увеит отмечался у 80 (90%), острый — у 9 (10%). Увеит чаще встречался у девочек — 59 (66,3%), средний возраст возникновения бессимптомного увеита составил 3,2 года. Среди 9 детей, развивших острый увеит, у 8 (89%) имел место энтезит-ассоциированный вариант ЮИА, и 7 (78%) из них были HLA-B27-позитивными. Увеит не встречался при системной форме ЮИА или позитивном по ревматоидному фактору полиар-

Таблица 4. Сводные данные по распространенности увеитов у детей в разных странах

Table 4. Summary on paediatric uveitis prevalence in different countries

Исследование	Siiskonen M. et al., 2021 [15]	Sun N. et al., 2022 [18]	Shin Y. et al., 2021 [19]	Kim B.H. et al., 2022 [16]	Ben Ezra D. et al., 2005 [20]	Päivönsalo-Hietanen T. et al., 2000 [14]
Размер выборки, человек, n	150	209	155	5972	276	55
ЮИА-ассоциированные увеиты, n (%)	95 (61)	17 (8,1)	23 (14,8)	926 (8,7)	41 (14,9)	20 (36,3)
Идиопатические увеиты	27 (18)	149 (71,3)	101 (65,2)	н/д	н/д	25 (45,5)
Девочки, n (%)	60/95 (76)	н/д	8/23 (34,8)	н/д	н/д	15/20 (75)

Примечание. ЮИА — ювенильный идиопатический артрит; н/д — нет данных.

Note. JIA (ЮИА) — juvenile idiopathic arthritis; n/a (н/д) — not available.

трите; наиболее часто диагностировался при псориатическом и энтезит-ассоциированном артрите. В Финляндии заболеваемость была достоверно выше, чем в соседних странах. Там же отмечалась самая высокая доля детей с ранним дебютом ЮИА. У 5 (5,6%) из 89 детей увеит развился до дебюта ЮИА.

Ретроспективное многоцентровое исследование в Турции [27] включало данные о 500 пациентах с ЮИА из 4 ревматологических центров. Увеит был выявлен у 6,8% ($n = 34$) пациентов, среди которых 58,8% ($n = 20$) — девочки, со средним возрастом дебюта заболевания $9,1 \pm 3,8$ года. В среднем увеит развивался спустя 1,8 года после начала ЮИА. Наиболее часто поражение глаз встречалось у пациентов с олигоартикулярным (12,9%) и энтезит-ассоциированным (5,2%) вариантами ЮИА. Частота встречаемости увеита в Турции была ниже ожидаемой при олигоартрите, но выше при энтезит-ассоциированном артрите, чем у европейцев. При этом позитивность по антинуклеарному фактору (АНФ) встречалась у 22 (64,7%) из 34, а позитивность по антигену HLA-B27 — у 3 (30%) из 10 пациентов.

Одноцентровое исследование в Италии [28] включало 309 пациентов с ЮИА (244 девочки, 65 мальчиков, средний возраст дебюта — 4,9 года). Из 62 детей (20,1%) развивших увеит, у 57 был олигоартикулярный, у 3 — полиартикулярный и у 2 — системный варианты ЮИА. Бессимптомный увеит был выявлен у 56 (90,3%) пациентов. У 55 (88,7%) детей дебют увеита состоялся в течение 4 лет от дебюта ЮИА. Сводные данные представлены в табл. 5.

В серии вышеупомянутых исследований увеит наиболее часто встречается при олигоартикулярной и энтезит-ассоциированной формах ЮИА, а также при псориатическом артрите. Средний возраст дебюта увеита, ассоциированного с ЮИА, значительно варьирует в зависимости от региона: в странах Азии [29] он составил 5 лет (3–7), в Европе [30–32] — 4,4 года (2,2–6,6). В мультицентровом ретроспективном исследовании в Тайване [23]

средний возраст установления диагноза ЮИА и ЮИА-ассоциированного увеита составил 10,7 и 11,1 года соответственно. Международное наблюдательное когортное исследование выявило различия в частоте ЮИА-ассоциированного увеита между материками. Наибольшая частота зафиксирована в Северной (19,1%) и Южной Европе (18,8%), а самая низкая — в Латинской Америке (6,4%), Африке и на Ближнем Востоке (5,9%), а также в Юго-Восточной Азии (5,0%). Авторы предположили, что географические различия могут быть связаны с генетическими особенностями популяции, факторами внешней среды, а также, возможно, разной степенью доступности офтальмологического скрининга [33].

Предыдущими исследованиями установлено, что АНФ-позитивный олигоартикулярный вариант дебюта ЮИА, женский пол являются предикторами развития хронического малосимптомного переднего увеита у детей с ЮИА. Увеит может дебютировать до появления суставного синдрома, одновременно с ним или отсроченно, после развития суставного синдрома [27].

ПАТОГЕНЕЗ УВЕИТОВ ПРИ ЮИА

В настоящее время этиология и патогенез увеита, ассоциированного с ЮИА, остаются недостаточно понятными, несмотря на довольно известную взаимосвязь увеита с ЮИА и триггерную роль некоторых инфекций. Скорее всего, важную этиологическую и патогенетическую роль играют как генетические, так и внешнесредовые факторы.

Ткани глаз, особенно сетчатка, содержат большое количество потенциальных аутоантигенных мишеней [34], в связи с чем принято считать, что внутриглазные антигены, такие как S-аппрестин (также известный как ретинальный S-антиген), ретинол-связывающий белок 3 (RBP3) и белки, связанные с тирозиназой [35], способны запускать иммунный ответ, что может объяснять наличие у пациентов с ЮИА повышенного количе-

Таблица 5. Данные по распространенности увеита среди детей с ЮИА

Table 5. Prevalence of uveitis among children with JIA

	Sun N. et al. [18]	Minden K. et al. [24]	Nordal E. et al. [26]	Sahin S. et al. [27]	Grassi A. et al. [28]
Количество пациентов с ЮИА, n	17	3271	435	500	309
Количество пациентов с ЮИА-ассоциированным увеитом, n (%)	17 (100)	405 (13)	89 (20,5)	34 (6,8)	62 (20)
Девочки, n (%)	н/д	н/д	59 (66,3)	20 (58,8)	48 (77,4)
Подтипы ЮИА у детей с увеитами					
Системный, n (%)	0 (0)	2 (0,5)	0 (0)	0 (0)	2 (3,2)
Персистирующий олигоартрит, n (%)	9 (52,9)	246 (60,7)	25 (28,2)	20 (58,8)	57 (91,9)
Распространяющийся олигоартрит, n (%)		57 (14,1)	16 (17,9)	5 (14,7)	
Серонегативный полиартрит, n (%)	4 (23,6)	19 (4,7)	18 (20,2)	3 (8,8)	3 (4,8)
Серопозитивный полиартрит, n (%)	1 (5,9)	2 (0,5)	0 (0)	0 (0)	
Энтезит-ассоциированный артрит, n (%)	3 (17,6)	26 (6,4)	12 (13,5)	6 (17,7)	0 (0)
Псориатический артрит, n (%)	0 (0)	26 (6,4)	5 (5,6)	0 (0)	0 (0)
Недифференцированный артрит, n (%)	0 (0)	27 (6,7)	13 (14,6)	0 (0)	0 (0)
HLA-B27, n (%)	3 (17,6)	н/д	25/87 (28,7)	3/10 (30)	1/43 (2,3)
АНФ, n (%)	5 (29,4)	н/д	37/87 (42,5)	22/34 (64,7)	50/62 (80,6)

Примечание. ЮИА — ювенильный идиопатический артрит; АНФ — антинуклеарный фактор; н/д — нет данных.

Note. JIA (ЮИА) — juvenile idiopathic arthritis; ANA (АНФ) — antinuclear antibody; н/а (н/д) — not available.

ства антител против радужки и сетчатки [36], хотя неясно, являются ли эти антитела причиной или следствием интраокулярного воспалительного процесса. В настоящее время широко распространена гипотеза о том, что этиология иммуноопосредованных увеитов, в том числе ЮИА-ассоциированных, может быть связана с наличием общего аутоантигена в синовиальной ткани и увеальном тракте, что позволяет объяснить наличие взаимосвязи между ЮИА и увеитом [37]. Однако трудно объяснить тот факт, что увеит чаще всего встречается (и часто бывает наиболее тяжелым) у пациентов с олигоартикулярным вариантом ЮИА, положительным по АНФ, для которого характерны небольшое количество пораженных суставов и относительно благоприятный прогноз в плане суставного поражения [38]. Пока что попытки идентифицировать общие антигены между соединительной тканью суставов и глазами не смогли убедительно доказать эту концепцию, однако в животных моделях хронического артрита некоторые наблюдения поддерживают гипотезу об общем антигене для артрита и увеита [38]. В 1960 г., используя модель крыс линии Sprague-Dawley с хроническим артритом, который вызывался путем инъекции полного адьюванта Фрейнда (убитые микобактерии туберкулеза в минеральном масле), В.Н. Waksman и соавт. обнаружили, что у примерно 20% животных также развивался клинический увеит [39], в то время как гистопатологически признаки переднего увеита обнаруживались у 90% крыс с артритом. У других пород крыс (например, у крыс Lewis) увеит обнаруживался реже. В модели адьювантного артрита, использующей крыс Lewis, которым вводили полный адьювант Фрейнда, антигены, производные от белка теплового шока 60 (HSP60), оказались основными провоцирующими антигенами для развития артрита. Кроме того, пептиды, производные от HSP60, оказались также увеитогенными у крыс линии Lewis [40].

Другие исследования гуморального и клеточного иммунитета к окулярным (S-антиген и кристаллины альфа, бета-тяжелые, бета-легкие и гамма) и соединительно-тканым антигенам (коллагены типа I, II, III и IV) изучались у детей с ювенильным ревматоидным артритом (ЮРА) с увеитом и без него, а также у контрольной группы. Связи между наличием увеита и гуморальной и клеточной сенсибилизацией к коллагену типа II не обнаружено. Антитела ко всем типам кристаллина встречались чаще у детей с ЮРА, чем у контрольной группы, а антитела к бета-тяжелому кристаллину встречались чаще у детей с ЮРА и увеитом. Пролиферация лимфоцитов в ответ на альфа-кристаллин была увеличена у детей с ЮРА независимо от наличия увеита, тогда как реакция лимфоцитов на антиген S была ассоциирована с наличием увеита [41]. Несколько клинических случаев предполагают, что вирусная инфекция или вакцинация могут спровоцировать развитие увеита, ассоциированного с ЮИА, но до сих пор нет убедительных доказательств этой гипотезы [42–44].

Генетическая предрасположенность

Генетическая основа увеитов, ассоциированных с ЮИА, вероятно, является комплексной; несмотря на сообщения о семейных случаях [45], моногенные или менделевские паттерны наследования не были идентифицированы [46]. Принято считать, что одним из факторов риска возникновения ЮИА-ассоциированного увеита является ранний возраст дебюта [47], ассоциация с антигенами HLA-DR8 [48], HLA-DR11 [49, 50] и HLA-DR13 [51], HLA-DPw2 II класса [52] и HLA-A2 I клас-

са [53]. В дальнейшем секвенирование ДНК позволило более точно определить конкретные аллели HLA, связанные с олигоартикулярным вариантом заболевания: HLA-DRB1*0801 группы DR8, HLA-DRB1*1301 группы DR13 и HLA-DPB1*0201 группы DPw2 [48–52, 54]. Комбинация аллелей HLA-DRB1*1104 и HLA-DPB1*0201 связана с увеличением риска развития хронического увеита в 7,7 раза [55, 56].

Наличие антигена HLA-DRB1*1104 было примерно в 4 раза более специфичным, но только на одну треть более чувствительным по сравнению с АНФ в идентификации пациентов, подверженных риску заболевания глаз. Предыдущие исследования показали более высокую частоту встречаемости антигеновых антител у пациентов с ЮИА, страдающих увеитом, по сравнению с теми, у кого не было увеита в прошлом или настоящем [57, 58], а некоторые из них не показали взаимосвязи между наличием этих антител и развитием увеита [59].

Носительство аллелей HLA-DR1 и HLA-DQA*0101 уменьшает риск развития увеита [60]. Антиген HLA-B27 традиционно ассоциирует с энтезит-ассоциированным артритом и увеличивает риск острого переднего увеита в этой группе пациентов [60]. Выявленные взаимосвязи развития увеита с аллелями системы HLA подчеркивают роль иммунного воспаления при увеитах, ассоциированных с ЮИА.

Молекулярные механизмы

Иммунологическая привилегированность и срыв механизмов иммунологической толерантности, вероятно, играют ключевую роль в патогенезе увеита, ассоциированного с ЮИА. Иммунологическая привилегия — это свойство определенных тканей блокировать иммунный ответ на антигены, расположенные в этих тканях [61]. Исторически считалось, что это уникальная особенность тканей головного мозга и глаза [61], однако в настоящее время известно, что привилегированность характерна для многих тканей, а также может развиваться *de novo* в прижившихся васкуляризированных трансплантатах [62, 63]. В настоящее время концепция иммунологической привилегии включает в себя значительно больше, чем секвестрация (отграничение) определенных органов и тканей за барьерами [37]. Иммунологическая привилегия — это динамическое состояние, обеспечиваемое сразу несколькими механизмами [37], в том числе за счет формирования особого микроокружения [64]. Иммунологическую привилегированность глаза обеспечивают следующие компоненты:

- секвестрация антигенов за гематоканальными барьерами [65];
- гемоофтальмический барьер, который обеспечивается плотными контактами между эндотелиальными клетками кровеносных сосудов цилиарного тела и плотными контактами между выстилающими эпителиальными клетками;
- геморетинальный барьер, который обеспечивается плотными контактами между клетками ретинальных сосудов и плотными контактами между клетками ретинального пигментного эпителия;
- отсутствие лимфатических сосудов [65]: периокулярные ткани (конъюнктивы и эписклера) содержат лимфатические сосуды, в то время как внутриглазные компоненты характеризуются их отсутствием. Водянистая влага с растворенными в ней антигенами оттекает через эписклеральные кровеносные сосуды

по венозной системе, попадая с кровотоком в тимус, печень и селезенку;

- отсутствие экспрессии главного комплекса гистосовместимости I класса на паренхиматозных клетках [65];
- наличие в тканях глаза медиаторов воспаления [37, 65] — трансформирующего фактора роста бета (TGF- β), мембранного гликопротеина OX-2 (CD200), фактора ускорения распада (модифицирующий альтернативный путь активации комплемента) (CD55, DAF) и CD46 (мембранный кофакторный белок);
- система индукции изменения (девиации) иммунного ответа передней камеры глаза. Антигены глазного происхождения вызывают так называемый отклоняющийся (девиантный, измененный) системный иммунный ответ, который характеризуется избирательной недостаточностью в клеточном (Th1-клетки) и гуморальном звеньях (В-клетки, секретирующие антитела, связывающие комплемент) [66]. При попадании антигена в глаз внутриглазные дендритные и антигенпрезентирующие клетки захватывают его и транспортируют через трабекулярную сеть и шлеммов канал в системный кровоток, откуда они попадают в селезенку, где и активируются антиген-специфические эффекторные и регуляторные Т-клетки [67].

Другими важными элементами, участвующими в поддержании иммунологической толерантности, являются Fas/FasL- [68] и PD1-ассоциированные сигнальные пути [69].

В результате активации сигнального пути Fas/FasL [68] воспалительные клетки, попавшие в переднюю камеру глаза, претерпевают апоптоз, за счет чего ингибируются иммунные реакции. На поверхности эпителиоцитов ресничного тела, радужки экспрессируются ингибиторы активации комплемента, что, в свою очередь, предотвращает комплемент-ассоциированное поражение тканей.

PD1-сигнальный путь, вероятно, также может способствовать гибели эффекторных Т-клеток путем апоптоза аналогично пути Fas/FasL, но и имеет потенциал содействовать развитию и функционированию Т-регуляторов [69]. Паренхиматозные клетки глаза *in vitro* продемонстрировали способность к модуляции Т-клеток с формированием Т-регуляторных клеток за счет экспрессии FasL [70], PDL1 [71], CTLA4 [72] и CTLA2-белков [73]. Таким образом, клетки радужки, цилиарного тела и пигментного эпителия сетчатки создают иммуносупрессивную микросреду [74].

Т-регуляторы, впервые описанные S. Sakaguchi и соавт. [75], составляют уникальную популяцию Т-клеток, которые могут специфически подавлять пролиферацию или действие других иммунных клеток, являются ключевыми клетками в поддержании ауто толерантности, однако как именно они способствуют поддержанию иммунологической привилегированности и насколько большую роль играют в этом процессе, неясно. У мышей с определенными иммунодефицитами, связанными с Т-регуляторами, не наблюдается воспалительных заболеваний глаз, что может указывать на то, что либо Т-регуляторы не вносят вклад в иммунологическую привилегированность глаза, либо «подобные иммунологической привилегированности» тканеспецифические механизмы достаточны для поддержания иммунной толерантности в глазу [65].

Установлено увеличение числа Т-регуляторных лимфоцитов в образцах периферической крови и синовиальной жидкости пациентов с ЮИА [76, 77], тогда как у пациентов с увеитом число циркулирующих Т-регуляторных

клеток ниже в периферической крови [65]. Ретиноевая кислота, продуцируемая дендритными клетками слизистой оболочки кишечника CD103⁺ была определена как основной индуктор Т-регуляторов в кишечнике [78]. В исследованиях *in vitro* ретиноевая кислота, продуцируемая пигментными эпителиальными клетками сетчатки, обладала аналогичным действием [79]. Индуцирующее действие ретиноевой кислоты на Т-регуляторы осуществлялось через взаимодействие с TGF- β [80].

Мыши с дефицитом витамина А не могли трансформировать наивные Т-клетки в Т-регуляторные в невоспаленном глазу *in vivo* из-за отсутствия локально продуцируемой ретиноевой кислоты дендритными клетками глаза [81].

В условиях активного экспериментального аутоиммунного увеоретинита эффекторные Т-клетки не трансформировались в Т-регуляторы, что предполагает потерю этого компонента иммунной толерантности во время воспаления [65].

Предположение о потенциальной роли ретиноевой кислоты в иммунологической привилегированности глаза основано на высоких концентрациях ретиноидов, участвующих в зрительном цикле. Эпителий сетчатки вырабатывает один из ферментов (RALDh10), необходимый для превращения ретиналя (витамина А) в ретиноевую кислоту. All-транс-ретиноаль способен индуцировать конверсию Т-регуляторных клеток *in vitro*, а ретиноаль-индуцированные Т-регуляторные клетки более эффективно супрессировали Т-эффекторы [82].

Большая часть ретиноидов в пигментном эпителии сетчатки, если они не используются в зрительном цикле, хранятся в виде неактивных ретинолилов эфиров и превращаются в ретиноаль ферментом RALDh10, если уровень витамина А в крови снижается. Доказательства *in vivo*, что ретиноиды зрительного цикла участвуют в иммунологической привилегированности, отсутствуют, вероятно, потому что их выход из зрительного цикла строго регулируется [65]. Необходимо отметить, что в тканях глаза существуют обширные сети резидентных дендритных клеток, которые, вероятно, могут быть источником ретиноидов для индукции Т-регуляторных клеток [83].

Разработано несколько лабораторных моделей, которые позволяют более подробно изучить патогенез аутоиммунных увеитов, в том числе ЮИА-ассоциированных [37].

Первой из таких моделей является экспериментальный аутоиммунный увеоретинит — это прототипическое Т-клеточно опосредованное аутоиммунное заболевание, при котором целевой тканью является нейроэпителий сетчатки. Заболевание характеризуется двусторонним увеитом, ретинитом и пинеалитом, которые развиваются через 2–3 нед после иммунизации фоторецептор-специфическими антигенами [84]. Различные очищенные фоторецепторные антигены включают ретиноальный антиген S [85] и межфоторецепторный ретиноидсвязывающий белок (IRBP) [86], родопсин [87], опсин [88], рековерин [89] и фосдуцин [90]. Это заболевание, опосредованное Т-клетками CD4⁺, приводит к разрушению фоторецепторных клеток в течение месяца с преобладанием Th1-ответа [91]. Клинически наблюдаются негранулематозный передний увеит, витреит и очаговая инфильтрация сетчатки, а также субретиноальные инфильтраты и перифлебит. В острой фазе происходит увеличение количества провоспалительных цитокинов, вырабатываемых Th1-клетками, в то время как экспрессия цитокинов, вырабатываемых Th2-клетками, таких как

интерлейкин (IL) 4 и IL-10, увеличивается одновременно или на более поздних стадиях, что указывает на важную роль этих цитокинов в разрешении заболевания [84, 91].

Введение ретинальных антигенов *per os* или интраназально оказывает защитное действие в модели экспериментального аутоиммунного увеита за счет повышения уровня цитокинов Th2 [84]. Эта модель довольно точно отражает заболевание у людей, возникающее без определяемого инфекционного триггера. В основе нарушения иммунологической толерантности в этой модели рассматриваются как ограниченная анергия Т-клеток, так и возможное уклонение антигенов от секвестрации [34, 92]. Первые воспалительные клетки, проникающие в ткани, представляют собой $\gamma\delta$ -подобные Т-клетки, секретирующие IL-17 [93]. Они участвуют в развитии IRBP-индуцированного аутоиммунного увеоретинита, который провоцируется введением эмульсии с пептидом IRBP из глаза, полным адъювантом Фрейнда, дополненным инактивированными клетками *Mycobacterium tuberculosis*, а также внутрибрюшинной инъекцией токсина *Bordetella pertussis* [94]. $\gamma\delta$ Т-клетки обладают регуляторной [95–97] и провоспалительной функциями [94] в патогенезе аутоиммунного увеоретинита. Интенсивность воспаления в модели экспериментального увеоретинита уменьшается обратно пропорционально увеличению числа регуляторных Т-клеток CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺, которые накапливаются и способствуют разрешению воспаления [65].

Другой важной моделью является экспериментальный аутоиммунный меланин-индуцированный передний увеит, вызванный сенсibilизацией к белку, ассоциированному с меланином крупного рогатого скота, происходящему из радужки и цилиарного тела. Эта модель напоминает острую переднюю форму увеита у человека. Морфологически это острый передний увеит с вовлечением хориоидеи, который разрешается в течение месяца [98]. Установлено преобладание Т-клеток CD4⁺ над Т-клетками CD8⁺ и макрофагами [99], что рассматривается как реакция гиперчувствительности замедленного типа, направленная против аутоантигенов, экспрессируемых эпителием передней камеры глаза [98, 100]. Эта модель является более точной моделью ЮИА-ассоциированного увеита у детей, так как иммуногистохимический анализ биоптатов глаза показал преобладание Т-клеток CD4⁺ по сравнению с Т-клетками CD8⁺ и В-клетками CD20⁺ [46]. Т-клетки CD4⁺ подтипов Th1 и Th17 продуцируют интерферон гамма (IFN- γ) и IL-17 соответственно [84, 101, 102]. Противовоспалительные эффекты этих клеток уравниваются регуляторными Т-клетками CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ и индуцированными Т-регуляторными клетками, однако точные роли подгрупп Т-клеток в патогенезе увеита еще полностью не определены [46, 103, 104].

Необходимо учитывать тот факт, что Т-клетки также принимают активное участие в патогенезе суставного поражения при ЮИА при помощи аналогичных провоспалительных цитокинов и сигнальных путей, что может быть связующим звеном в патогенезе увеита и артрита при ЮИА. При ЮИА Th1-клетки преобладают в синовиальной ткани, и цитокины, вырабатываемые ими, считаются ключевыми в патогенезе хронического артрита [105]. Была показана важность Th17-клеток, способных синтезировать IL-17, в патогенезе ЮИА [106–108]. К. Nistala и соавт. показали, что Th17-лимфоциты присутствуют в большом количестве в синовиальной жидкости у пациентов с ЮИА [109].

Несмотря на увеличенное число регуляторных Т-клеток в синовиальной жидкости детей с активным ЮИА по сравнению с периферической кровью, по-видимому, они не способны регулировать каскад воспалительных реакций в суставах у детей с длительным стажем болезни [109]. Е. J. Wehrens и соавт. показали, что эффекторные Т-клетки, полученные из синовиальной жидкости у пациентов с олигоартикулярным ЮИА, становятся менее восприимчивыми к регуляции со стороны Т-регуляторных клеток в очаге воспаления. Это сопротивление подавлению со стороны Т-регуляторов связано с гиперактивацией протеинкиназы типа В (PKB/c-akt) в эффекторных Т-клетках [110]. Данное исследование показывает, что регуляторный компонент иммунологической толерантности утерян не только интраокулярно, но и экстраокулярно, что, вероятно, является связующим звеном в патогенезе воспалительного поражения глаз и суставов при ЮИА.

Установлено, что блокаторы фактора некроза опухоли альфа (TNF- α) снижают активность PKB/c-akt в эффекторных Т-клетках, полученных из синовиальной жидкости пациентов с активным олигоартикулярным вариантом ЮИА *in vitro*, что приводило к более интенсивному их подавлению со стороны Т-регуляторных клеток. Лечение этанерцептом (блокаторы TNF- α) пациентов с ЮИА демонстрировало *ex vivo*, что эффекторные Т-клетки восстанавливают свою чувствительность по отношению к подавляющей функции Т-регуляторов после 2–3 мес лечения [111]. Вероятно, этот же процесс происходит и тканях глаза. Возможно, взаимодействие Т-регуляторов и Т-эффекторов определяет течение ЮИА, и будущие терапевтические вмешательства должны учитывать этот факт [37].

В патогенезе неинфекционного увеита важную роль играют не только Т-, но и В-лимфоциты. Доказательства роли В-лимфоцитов в патогенезе подтверждаются транскриптомным и протеомным анализом ткани радужки и водянистой влаги. У пациентов с увеитом, связанным с ЮИА, по сравнению с пациентами с первичной открытоугольной глаукомой значительно повышена экспрессия генов, ассоциированных с В-лимфоцитами, включая CD19 и CD20 [112]. На уровне белков также наблюдался более высокий уровень экспрессии компонентов иммуноглобулина, BAFF, APRIL, IL-6 и белка, связанного с В-лимфоцитами, MZB1.

В сравнении с образцами от здоровых людей и пациентов с ЮИА без увеита антитела у пациентов с ЮИА-ассоциированным увеитом значительно чаще связывались с белками радужки (белок теплового шока с молекулярной массой 71 кДа и кератин). Поскольку образцы крови были взяты после развития увеита, неясно, являются ли антиокулярные антитела частью причины или следствия заболевания. В будущем серийные образцы сыворотки, взятые от пациентов с ЮИА до и после начала увеита, могли бы позволить исследовать потенциальное прогностическое значение антител к белкам глаза.

Важная роль в патогенезе увеитов принадлежит хемокин-опосредованным сигнальным путям, связанным с провоспалительной активностью макрофагов в тканях глаза за счет секреции цитокинов и хемокинов [46]. Вероятно, системные сигналы от хемокинов и других молекул «подготавливают путь» через эндотелий для иммунокомпетентных клеток [113–115], благодаря чему активированные Т-клетки способны пересечь геморетинальный барьер, игнорируя механизмы иммунологи-

ческой толерантности. В исследовании детей с увеитом, ассоциированным с ЮИА, уровни IL-2, IL-6, IL-13, IL-18, IFN- γ , TNF- α , растворимого ICAM-1 (также известного как CD54), CCL5 и CXCL10 в водянистой влаге были значительно выше, чем у контрольной группы без увеита [116].

Были получены весьма спорные данные о том, что аллергические болезни могут ассоциировать с более высоким риском развития увеита [117]. Пациенты с аллергическими и атопическими состояниями подвергаются повышенному риску развития аутоиммунных заболеваний [118]. Учитывая патогенез аллергических/ атопических и аутоиммунных болезней, трудно установить, являются ли эти ассоциации причинно-следственными или же эта взаимосвязь — отражение нарушений функции иммунной системы, лежащих в основе заболевания. Необходимо проведение дальнейших исследований, направленных на установление природы этой взаимосвязи [117] с учетом данных о более высоких рисках развития ЮИА у детей с аллергическими болезнями [119], в том числе с пищевой аллергией [120, 121].

Нельзя не отметить попытки определить новые факторы риска развития увеита, а именно связь с бытовыми, эпидермальными, пыльцевыми антигенами, сезонностью, уровнем витамина D. Так, взаимосвязь между уровнем витамина D и ЮИА-ассоциированным увеитом можно предположить на основании результатов исследования, посвященного роли витамина D в патогенезе неинфекционного увеита у взрослых (3348 пациентов), в котором было обнаружено снижение риска развития увеита на 21% при нормальном уровне витамина по сравнению с низким (≤ 20 нг/мл) его содержанием [122]. Также было показано снижение частоты развития ЮИА-ассоциированного увеита осенью и повышение зимой [123]. C. Sengler и соавт. продемонстрировали, что достаточный уровень витамина D связан со снижением риска развития увеита [124], ассоциированного с ЮИА. Возможно, сезонность и уровень витамина D являются взаимосвязанными факторами, влияющими на риск развития увеита, по нескольким причинам:

- 1) в последние годы все больше становится известно о функциях витамина D и его связи с аутоиммунными заболеваниями, в связи с чем гиповитаминоз D может быть фактором риска увеита;
- 2) колебания уровня витамина D могут быть взаимосвязаны с сезонностью или каким-либо другим средовым фактором.

Однако к этим данным следует относиться с большой осторожностью, они требуют тщательной проверки и дальнейших исследований в связи с ограниченным пулом имеющихся сведений. Стоит учитывать, что время установления диагноза увеита, ассоциированного с ЮИА, может сильно разниться с моментом начала воспалительного процесса, таким образом, уровень витамина D в момент постановки диагноза может не отражать его реальный уровень на момент дебюта заболевания.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ДИАГНОСТИКА

Симптомы и основные признаки увеита

Увеиты, встречающиеся у детей с ЮИА, можно разделить на две группы, различные по клинической манифестации.

1. Передний хронический бессимптомный/малосимптомный увеит, чаще встречающийся у пациентов с АНФ-позитивными вариантами ЮИА. Эти увеиты характеризуются дебютом в раннем возрасте, хро-

ническим бессимптомным течением, внешне «спокойным» глазом, без характерных симптомов, таких как фотофобия, боль, синдром «красного глаза» [5]. Эти увеиты приводят к последующим хирургическим осложнениям и сопровождаются риском необратимого снижения остроты зрения.

2. Острый передний увеит. Характеризуется яркой манифестацией в виде синдрома «красного глаза», фотофобии, с преимущественно односторонним поражением и обычно не причиняет сильного вреда зрению в долгосрочной перспективе. Однако часть острых увеитов также могут иметь серьезные течение и исход. Эти увеиты чаще ассоциируют с энтезит-ассоциированным артритом/спондилоартритом, носительством антигена HLA-B27.

Методы диагностики

Увеиты у детей сложны в диагностике в рутинной педиатрической практике — как из-за особенностей течения (бессимптомное/малосимптомное), так и из-за сложностей в вербальной коммуникации и обследовании (дети раннего возраста), что представляет серьезную клиническую проблему. Рекомендации по проведению скрининговых мероприятий у детей с артритом разработаны во многих странах: США [125], Великобритании [126], Германии [25, 127], Канаде [128], Финляндии [129], Российской Федерации [130].

Дети с подозрением на ЮИА должны быть обследованы офтальмологом в полном объеме, что включает в себя оценку остроты зрения с измерением внутриглазного давления, а также обязательное проведение биомикроскопии глаза в течение 6 нед с момента подозрения на ЮИА даже при отсутствии клинических признаков поражения глаз, а в случае если имеются какие-либо офтальмологические симптомы, то в течение недели [125].

С целью своевременной диагностики поражения глаз у детей с ЮИА пациенты разделены на две группы: группа низкого и умеренного риска, группа высокого риска развития увеита.

К группе с низким и умеренным риском относятся пациенты [125]:

- серонегативные по АНФ;
- с возрастом дебюта ЮИА 7 лет и старше;
- с продолжительностью ЮИА более 4 лет;
- с системным ЮИА, позитивным по ревматоидному фактору полиартритом и энтезит-ассоциированным артритом.

Дети с низким и умеренным риском должны проходить офтальмологическое обследование каждые 6–12 мес [125].

К группе высокого риска развития увеита относятся пациенты [125]:

- с олигоартикулярным, полиартикулярным серонегативным, псориатическим, недифференцированным подтипами ЮИА;
- с возрастом дебюта ЮИА до 7 лет [47, 125];
- серопозитивные по АНФ;
- со стажем заболевания менее 4 лет.

Все дети и подростки с высоким риском развития увеита должны проходить офтальмологический скрининг каждые 3 мес [125].

В настоящее время выделены следующие известные факторы риска для развития малосимптомного хронического переднего увеита: женский пол, олигоартикулярный подтип ЮИА, серопозитивность по АНФ и дебют

ЮИА ≤ 7 лет [7, 33, 131–133]. Однако ряд авторов уже не считают женский пол фактором риска развития увеита у пациентов с ЮИА [134]. Факторами риска острого симптоматического увеита у детей с ЮИА являются мужской пол и носительство антигена HLA-B27 [12].

Множество исследований были направлены на проверку и валидацию этих критериев [135]. Предпринимались попытки определить наиболее чувствительный титр антинуклеарных антител для прогнозирования риска увеита при ЮИА, однако из-за гетерогенности данных к ним следует относиться с осторожностью [136]. Факторами риска и предикторами тяжелого увеита с наличием осложнений были мужской пол, короткое время между постановкой диагнозов артрита и увеита либо увеит, предшествующий артриту, наличие синехий при первом осмотре [13, 137, 138]. Ретроспективное исследование продемонстрировало худшие исходы у мальчиков по сравнению с девочками в ходе наблюдения в течение 1 и 3 лет [138]. Факторы риска потери зрения изучались в ретроспективном исследовании, включавшем 596 пораженных глаз. Частота развития новых глазных осложнений была значительно ниже у тех, у кого не было осложнений при первичном осмотре. Двусторонний увеит, активный увеит, более длительная продолжительность увеита, наличие задних синехий, аномальное внутриглазное давление и предшествующие офтальмологические операции в анамнезе были связаны с ухудшением зрения в ходе наблюдения [139].

Были установлены факторы, протективные в отношении увеита: дебют ЮИА в возрасте старше 5 лет, терапия адалимумабом [140].

Важно отметить, что как применение топических глюкокортикоидов, так и воспаление увеличивают риск внутриглазной гипертензии и глаукомы, поэтому важно регулярно измерять внутриглазное давление. Повышение внутриглазного давления в ходе заболевания было отмечено даже при отсутствии активного воспаления в 25 (60%) из 42 пораженных глаз [141].

Методы оценки активности увеитов

Для правильной оценки активности внутриглазного воспаления и оценки эффективности проводимой терапии консенсусом (Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Consensus Treatment Plans for Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated and Idiopathic Chronic Anterior Uveitis) [142] были установлены критерии

Таблица 6. Критерии оценки экссудации (опалесценции, феномена Тиндалля) во влаге передней камеры [10]

Table 6. Criteria for exudation evaluation (opalescence, Tyndall effect) in anterior chamber [10]

Активность	Описание
0	Нет
1+	Слабый — радужка и хрусталик за легким флером
2+	Умеренный — радужка и хрусталик за умеренным флером
3+	Средний — радужка и хрусталик за густым флером
4+	Интенсивный — хлопья, фибрин, детали не видны

(табл. 6) и стандартизированные термины на основании данных осмотра.

Терминология [142]

- Контролируемый увеит (Controlled uveitis) — неактивный или степени $< 1+$ клеток в передней камере без новых осложнений, вызванных активным воспалением, по критериям Стандартизации номенклатуры увеитов.
- Осложнения, связанные с активным воспалением (Complications due to active inflammation) — новое развитие передних синехий, задних синехий, воспалительных мембран или кистозного макулярно-го отека.
- Дополнительные признаки активного воспаления (Additional signs of active inflammation) — свежие кератиновые преципитаты, усиление флера, гипотония.
- Осложнения, являющиеся следствием длительного (кумулятивного) повреждения (Complications representing cumulative damage) — катаракта, глаукома / повышенное внутриглазное давление, гипотония или их последствия, кератиновые преципитаты (гигалинизированные пятна или прозрачные кератиновые преципитаты, «старые» пигментированные преципитаты и «тени» преципитатов на эндотелии роговицы).
- Потеря контроля (Loss of control) — повышение активности по количеству клеток в передней камере до $1+$ и выше, новые признаки воспаления, новые осложнения, связанные с воспалением.
- Новая активность увеита (New uveitis activity) — отсутствие анамнестических данных о наличии увеита или потери контроля над диагностированным контролируемым увеитом.

Когда речь идет о стандартной оценке изменений, выявляемых при биомикроскопии, в настоящее время выделяют несколько терминов.

- Неактивный увеит — активность 0 клеток.
- Усиление активности — повышение уровня активности на 2 ступени или повышение с $3+$ до $4+$.
- Улучшение — понижение уровня активности на 2 ступени или понижение до 0.
- Ремиссия — неактивное заболевание в течение 3 мес и более после отмены терапии [6].

В соответствии с консенсусом рабочей группы по изучению увеитов у детей рекомендуется применять термины «лекарственная» и «безлекарственная» ремиссия для описания ЮИА-ассоциированного увеита [143] — аналогично критериям ремиссии для ЮИА [144]. Под лекарственной ремиссией подразумевают наличие неактивного процесса продолжительностью не менее 6 мес на фоне проводимой терапии. Под безлекарственной ремиссией подразумевают наличие неактивного процесса не менее 3 мес после прекращения приема всех противовоспалительных средств лечения увеита.

Для установления статуса «неактивный увеит» необходимо, чтобы состояние каждого глаза соответствовало следующим условиям:

- отсутствие клеток во влаге передней камеры глаза при осмотре с помощью щелевой лампы (у пациентов с афакией некоторые клетки могут присутствовать в передней части стекловидного тела);
- отсутствие отека диска зрительного нерва;
- отсутствие макулярно-го отека;
- отсутствие помутнения стекловидного тела ($< 0,5+$);

- офтальмолог должен оценить общую активность увеита по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) (в диапазоне от 0 до 100): результат должен быть 0.

Повреждение (Damage), связанное с увеитом, имеет следующие признаки:

- снижение прозрачности оптических сред (опалесценция влаги передней камеры и стекловидного тела);
- снижение остроты зрения;
- синехии (спайки);
- катаракта;
- макулопатия;
- отек диска зрительного нерва;
- внутриглазная гипертензия (> 21 мм рт. ст.).

Консенсусом (Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Consensus Treatment Plans for Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated and Idiopathic Chronic Anterior Uveitis) [142] предлагаются отличительные и клинически значимые показатели активности, тяжести и повреждения при увеите, ассоциированном с ЮИА. Следующие параметры были выбраны в качестве индикаторов ответа на лечение:

- оценка с помощью щелевой лампы:
 - общее количество клеток передней камеры (АС);
 - количество клеток до расширения зрачка;
- степень увеличения количества клеток в передней камере в соответствии с критериями SUN;
- возникновение новых и течение структурных осложнений, связанных с воспалением:
 - возникновение новых задних синехий;
 - изменение степени отека диска зрительного нерва;
 - динамика макулярного отека;
 - помутнения стекловидного тела;
- общая оценка офтальмологом активности увеита на глазу с более тяжелым течением увеита, оцениваемая по ВАШ в диапазоне от 0 до 100 мм;
- общая оценка детским ревматологом активности заболевания по ВАШ в диапазоне от 0 до 100 мм;
- оценка родителями (для пациентов < 8 лет) / пациентами проблем со зрением по ВАШ в диапазоне от 0 до 100 мм;
- оценка родителями (для пациентов < 8 лет) / пациентами течения увеита за последние 3 мес по шкале Likert (лучше / что-то лучше / стабильно / что-то хуже / хуже);
- оценка родителями (для пациентов до 8 лет) / пациентами улучшения состояния глаза при лечении увеита за последние 3 мес по ВАШ в диапазоне от 0 до 100;
- изменение качества жизни, связанного со здоровьем (опросники PedsQL, EYEQ);
- пропущенные дни работы / учебы / детского сада из-за увеита в течение временного интервала.

Дифференциальная диагностика

В связи с маломанифестным течением, сложностью сбора анамнеза и проведения обследования, а также отсутствием патогномоничных симптомов заболевания дифференциальная диагностика увеитов является трудной задачей, в том числе из-за многих этиологических агентов. В зависимости от локализации увеита в круг дифференциальной диагностики могут входить различные болезни и состояния [3]. Так, кроме заболеваний соединительной ткани передний увеит может вызываться сифилисом или травмой. Туберкулез, лаймский клещевой боррелиоз, рассеянный склероз, саркоидоз могут

иметь проявления в виде среднего увеита. Задний увеит характерен для токсоплазмоза, токсокароза, острой задней мультифокальной плакоидной пигментной эпителиопатии, саркоидоза, острого некроза сетчатки, сифилиса, болезни Илза. Панuveит может встречаться при саркоидозе, остром некрозе сетчатки, токсоплазмозе, грибковой инфекции, болезни Фогта – Коянаги – Харада (Vogt – Koyanagi – Harada disease), герпетической инфекции, туберкулезе.

В связи с тем, что увеит в этой возрастной группе может быть вызван патогенными микроорганизмами, вирусами или грибами, при дифференциальной диагностике важно исключить возможную инфекционную природу заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хронические увеиты детского возраста являются сравнительно редкой и малоизученной группой иммуновоспалительных заболеваний глаз. Увеиты имеют разную этиологию, часть из них ассоциированы с ревматическими заболеваниями, наиболее часто — с ЮИА. Знание патогенеза, своевременная диагностика и адекватная терапия позволяют купировать воспалительный процесс с минимальными осложнениями и нарушениями зрительной функции.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not declared.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Not specified.

ВКЛАД АВТОРОВ

А.А. Яковлев — концептуализация, написание текста исследования, рецензирование и редактирование, написание — подготовка оригинального исследования.

Т.Н. Никитина — рецензирование и редактирование.

М.М. Костик — концептуализация, написание текста исследования, рецензирование и редактирование, написание — подготовка оригинального исследования, контроль и управление исследованием.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Alexandr A. Yakovlev — conceptualization, manuscript writing, reviewing and editing, preparation of original research.

Tatiana N. Nikitina — reviewing and editing.

Mikhail M. Kostik — conceptualization, manuscript writing, reviewing and editing, preparation of original research, study control and management.

ORCID

А.А. Яковлев

<https://orcid.org/0000-0002-1061-6074>

Т.Н. Никитина

<https://orcid.org/0000-0001-6758-6999>

М.М. Костик

<https://orcid.org/0000-0002-1180-8086>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*. 2007;369(9563):767–778. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60363-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60363-8)
2. Van Gelder RN, Sen HN, Tufail A, et al. Here Comes the SUN (Part 2): Standardization of Uveitis Nomenclature for Disease Classification Criteria. *Am J Ophthalmol*. 2021;228:A2–A6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2021.05.006>
3. Maleki A, Anesi SD, Look-Why S, et al. Pediatric uveitis: A comprehensive review. *Surv Ophthalmol*. 2022;67(2):510–529. doi: <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2021.06.006>
4. Егоров Е.А., Аветисов С.Э., Аклаева Н.А. *Офтальмология*. — 2-е изд. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2022. — 904 с. — (Национальное руководство). [Egorov EA, Avetisov SE, Aklaeva NA. *Oftalmologiya*. 2nd edn. Moscow: GEOTAR-Media; 2022. 904 p. (Natsional'noe rukovodstvo). (In Russ.)]
5. Kim L, Li A, Angeles-Han S, et al. Update on the management of uveitis in children: an overview for the clinician. *Expert Rev Ophthalmol*. 2019;14(4–5):211–218. doi: <https://doi.org/10.1080/17469899.2019.1663731>
6. Standardization of Uveitis Nomenclature for Reporting Clinical Data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol*. 2005;140(3):509–516. doi: <https://doi.org/10.1080/09273948.2019.1653933>
7. Carvounis PE, Herman DC, Cha S, et al. Incidence and outcomes of uveitis in juvenile rheumatoid arthritis, a synthesis of the literature. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2006;244(3):281–290. doi: <https://doi.org/10.1007/s00417-005-0087-3>
8. Minden K, Niewerth M, Listing J, et al. The economic burden of juvenile idiopathic arthritis — results from the German paediatric rheumatologic database. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27(5):863–869.
9. Deschenes J, Murray PI, Rao NA, et al. International Uveitis Study Group (IUSG): clinical classification of uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2008;16(1):1–2. doi: <https://doi.org/10.1080/09273940801899822>
10. Bloch-Michel E, Nussenblatt RB. International Uveitis Study Group Recommendations for the Evaluation of Intraocular Inflammatory Disease. *Am J Ophthalmol*. 1987;103(2):234–235. doi: [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(14\)74235-7](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(14)74235-7)
11. Angeles-Han ST, McCracken C, Yeh S, et al. Characteristics of a cohort of children with Juvenile Idiopathic Arthritis and JIA-associated Uveitis. *Pediatr Rheumatol*. 2015;13(1):19. doi: <https://doi.org/10.1186/s12969-015-0018-8>
12. Sen ES, Ramanan AV. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Clin Immunol*. 2020;211:108322. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2019.108322>
13. Edelsten C. An evaluation of baseline risk factors predicting severity in juvenile idiopathic arthritis associated uveitis and other chronic anterior uveitis in early childhood. *Br J Ophthalmol*. 2002;86(1):51–56. doi: <https://doi.org/10.1136/bjo.86.1.51>
14. Päivönsalo-Hietanen T, Tuominen J, Saari KM. Uveitis in children: Population-based study in Finland. *Acta Ophthalmol Scand*. 2000;78(1):84–88. doi: <https://doi.org/10.1034/j.1600-0420.2000.078001084.x>
15. Siiskonen M, Hirn I, Pesälä R, et al. Prevalence, incidence and epidemiology of childhood uveitis. *Acta Ophthalmol*. 2021;99(2):e160–e163. doi: <https://doi.org/10.1111/aos.14535>
16. Kim BH, Chang IB, Lee S, et al. Incidence and Prevalence of Pediatric Noninfectious Uveitis in Korea: A Population-Based Study. *J Korean Med Sci*. 2022;37(49):e344. doi: <https://doi.org/10.3346/jkms.2022.37.e344>
17. Markomichelakis NN, Aissopou EK, Chatzistefanou KI. Pediatric Non-Infectious Uveitis: Long-Term Outcomes and Complications. *Ocul Immunol Inflamm*. 2023;31(10):2001–2008. doi: <https://doi.org/10.1080/09273948.2022.2162422>
18. Sun N, Wang C, Linghu W, et al. Demographic and clinical features of pediatric uveitis and scleritis at a tertiary referral center in China. *BMC Ophthalmol*. 2022;22(1):174. doi: <https://doi.org/10.1186/s12886-022-02404-z>
19. Shin Y, Kang JM, Lee J, et al. Epidemiology of pediatric uveitis and associated systemic diseases. *Pediatr Rheumatol*. 2021;19(1):48. doi: <https://doi.org/10.1186/s12969-021-00516-2>
20. BenEzra D, Cohen E, Maftzir G. Uveitis in children and adolescents. *Br J Ophthalmol*. 2005;89(4):444–448. doi: <https://doi.org/10.1136/bjo.2004.050609>
21. Maccora I, Guly C, De Libero C, et al. Childhood Chronic Idiopathic Uveitis in a Multicentre International Cohort. *Ocul Immunol Inflamm*. 2024;32(3):310–319. doi: <https://doi.org/10.1080/09273948.2023.2169715>
22. Катаргина Л.А., Бржеский В.В., Гусева М.Р. и др. Федеральные клинические рекомендации «Диагностика и лечение увеитов, ассоциированных с ювенильным идиопатическим артритом» // *Российская педиатрическая офтальмология*. — 2016. — Т. 11. — № 2. — С. 102–111. — doi: <https://doi.org/10.18821/1993-1859-2016-11-2-102-111> [Katargina LA, Brzheskiy VV, Guseva MR, et al. The federal clinical guidelines on “The diagnostics and treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis”. *Russian Pediatric Ophthalmology*. 2016;11(2):102–111. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.18821/1993-1859-2016-11-2-102-111>]
23. Wu PY, Kang EYC, Chen WD, et al. Epidemiology, Treatment, and Outcomes of Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis: A Multi-Institutional Study in Taiwan. *Ocul Immunol Inflamm*. 2023;31(10):2009–2017. doi: <https://doi.org/10.1080/09273948.2022.2162927>
24. Minden K, Mingels A, Niewerth M, et al. Juvenile idiopathic arthritis and uveitis: epidemiology including data from a national database. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2007;224(6):469–472. doi: <https://doi.org/10.1055/s-2007-963288>
25. Heiligenhaus A, Niewerth M, Ganser G, et al. Prevalence and complications of uveitis in juvenile idiopathic arthritis in a population-based nation-wide study in Germany: suggested modification of the current screening guidelines. *Rheumatology*. 2007;46(6):1015–1019. doi: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kem053>
26. Nordal E, Rypdal V, Christoffersen T, et al. Incidence and predictors of uveitis in juvenile idiopathic arthritis in a Nordic long-term cohort study. *Pediatr Rheumatol*. 2017;15(1):66. doi: <https://doi.org/10.1186/s12969-017-0195-8>
27. Sahin S, Acari C, Sonmez HE, et al. Frequency of juvenile idiopathic arthritis and associated uveitis in pediatric rheumatology clinics in Turkey: A retrospective study, JUPITER. *Pediatr Rheumatol*. 2021;19(1):134. doi: <https://doi.org/10.1186/s12969-021-00613-2>
28. Grassi A, Corona F, Casellato A, et al. Prevalence and outcome of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis and relation to articular disease. *J Rheumatol*. 2007;34(5):1139–1145.
29. Yasumura J, Yashiro M, Okamoto N, et al. Clinical features and characteristics of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis in Japan: first report of the pediatric rheumatology association of Japan (PRAJ). *Pediatr Rheumatol*. 2019;17(1):15. doi: <https://doi.org/10.1186/s12969-019-0318-5>
30. Martins A, Ganhão S, Oliveira Pinheiro F, et al. POS0761 Uveitis in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis patients and in juvenile spondyloarthritis/enthesitis-related arthritis — is there any difference? *Ann Rheum Dis*. 2023;82(Suppl 1):672. doi: <https://doi.org/10.4081/reumatismo.2023.1561>
31. Bağlan E, Özdel S, Özdemir K, et al. Evaluation of Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis from Rheumatology Perspective. *Türk J Pediatr Dis*. 2022;5:374–377. doi: <https://doi.org/10.12956/tchd.1009885>
32. Klotzsche J, Sengler C, Dressler F, et al. POS0336 Course of uveitis in children with juvenile idiopathic arthritis: data from the inception cohort of newly diagnosed patients with JIA (ICON-JIA) study. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(Suppl 1):420.2–421. doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2022-eular.5073>
33. Heiligenhaus A, Heinz C, Edelsten C, et al. Review for disease of the year: epidemiology of juvenile idiopathic arthritis and its associated uveitis: the probable risk factors. *Ocul Immunol Inflamm*. 2013;21(3):180–191. doi: <https://doi.org/10.3109/09273948.2013.791701>
34. Gregerson DS, Heuss ND, Lehmann U, et al. Peripheral induction of tolerance by retinal antigen expression. *J Immunol*. 2009;183(2):814–822. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0803748>
35. Lee RWJ, Nicholson LB, Sen HN, et al. Autoimmune and autoinflammatory mechanisms in uveitis. *Semin Immunopathol*. 2014;36(5):581–594. doi: <https://doi.org/10.1007/s00281-014-0433-9>
36. Uchiyama RC, Osborn TG, Moore TL. Antibodies to iris and retina detected in sera from patients with juvenile rheumatoid arthritis with iridocyclitis by indirect immunofluorescence studies on human eye tissue. *J Rheumatol*. 1989;16(8):1074–1078.

37. Vastert SJ, Bhat P, Goldstein DA. Pathophysiology of JIA-associated uveitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2014;22(5):414–423. doi: <https://doi.org/10.3109/09273948.2014.926937>
38. Prakken B, Albani S, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet.* 2011;377(9783):2138–2149. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60244-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60244-4)
39. Waksman BH, Bullington SJ. Studies of arthritis and other lesions induced in rats by injection of mycobacterial adjuvant. III. Lesions of the eye. *Arch Ophthalmol.* 1960;64:751–762. doi: <https://doi.org/10.1001/archophth.1960.01840010753018>
40. Stanford MR, Kasp E, Whiston R, et al. Heat shock protein peptides reactive in patients with Behçet's disease are uveitogenic in Lewis rats. *Clin Exp Immunol.* 1994;97(2):226–231. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.1994.tb06072.x>
41. Petty RE, Hunt DW. Immunity to ocular and collagen antigens in childhood arthritis and uveitis. *Int Arch Allergy Appl Immunol.* 1989;89(1):31–37. doi: <https://doi.org/10.1159/000234919>
42. Aslan M, Kasapcopur O, Yasar H, et al. Do infections trigger juvenile idiopathic arthritis? *Rheumatol Int.* 2011;31(2):215–220. doi: <https://doi.org/10.1007/s00296-009-1253-4>
43. Blanche P, Decrette C, Sicard D. Development of uveitis following vaccination for influenza. *Clin Infect Dis.* 1994;19(5):979. doi: <https://doi.org/10.1093/clinids/19.5.979>
44. de Groot-Mijnes JDF, de Visser L, Zuurveen S, et al. Identification of new pathogens in the intraocular fluid of patients with uveitis. *Am J Ophthalmol.* 2010;150(5):628–636. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2010.05.015>
45. Julian K, Arévalo JF, Arevalo FA, et al. Uveitis related to juvenile idiopathic arthritis: familial cases and possible genetic implication in the pathogenesis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2010;18(3):172–177. doi: <https://doi.org/10.3109/09273941003678837>
46. Kalinina Ayuso V, Makhotkina N, van Tent-Hoeve M, et al. Pathogenesis of juvenile idiopathic arthritis associated uveitis: the known and unknown. *Surv Ophthalmol.* 2014;59(5):517–531. doi: <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2014.03.002>
47. Martini A, Ravelli A, Avcin T, et al. Toward new classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: first steps, Pediatric Rheumatology International Trials Organization International Consensus. *J Rheumatol.* 2019;46(2):190–197. doi: <https://doi.org/10.3899/jrheum.180168>
48. Stastny P, Fink CW. Different HLA-D associations in adult and juvenile rheumatoid arthritis. *J Clin Invest.* 1979;63(1):124–130. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI109265>
49. Førre O, Dobloug JH, Høyeraal HM, et al. HLA antigens in juvenile arthritis. Genetic basis for the different subtypes. *Arthritis Rheum.* 1983;26(1):35–38.
50. Glass D, Litvin D, Wallace K, et al. Early-onset pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis associated with human leukocyte antigen-DRw5, iritis, and antinuclear antibody. *J Clin Invest.* 1980;66(3):426–429. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI109872>
51. Reekers P, Schretlen ED, van de Putte LB. Increase of HLA-“DRw6” in patients with juvenile chronic arthritis. *Tissue Antigens.* 1983;22(4):283–288. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1399-0039.1983.tb01204.x>
52. Hoffman RW, Shaw S, Francis LC, et al. HLA-DP antigens in patients with pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1986;29(9):1057–1062. doi: <https://doi.org/10.1002/art.1780290901>
53. Oen K, Petty RE, Schroeder ML. An association between HLA-A2 and juvenile rheumatoid arthritis in girls. *J Rheumatol.* 1982;9(6):916–920.
54. Nepom BS, Glass DN. Juvenile rheumatoid arthritis and HLA: report of the Park City III workshop. *J Rheumatol Suppl.* 1992;33:70–74.
55. Giannini EH, Malagón C, Rivas-Chacón RF, et al. Longitudinal analysis of HLA associated risks for iridocyclitis in juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1991;18(9):1394–1397.
56. Melin-Aldana H, Giannini EH, Glass DN, et al. HLA-DRB1*1104 in the chronic iridocyclitis of pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr.* 1992;121(1):56–60. doi: [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(05\)82541-7](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(05)82541-7)
57. Monestier M, Losman JA, Fasy TM, et al. Antihistone antibodies in antinuclear antibody-positive juvenile arthritis. *Arthritis Rheum.* 1990;33(12):1836–1841. doi: <https://doi.org/10.1002/art.1780331212>
58. Nordal EB, Songstad NT, Berntson L, et al. Biomarkers of chronic uveitis in juvenile idiopathic arthritis: predictive value of antihistone antibodies and antinuclear antibodies. *J Rheumatol.* 2009;36(8):1737–1743. doi: <https://doi.org/10.3899/jrheum.081318>
59. Massa M, De Benedetti F, Pignatti P, et al. Lack of temporal association of iridocyclitis with IgG reactivities to core histones and nucleosome subparticles in pauciarticular juvenile chronic arthritis. *Br J Rheumatol.* 1995;34(6):507–511. doi: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/34.6.507>
60. Du L, Kijlstra A, Yang P. Immune response genes in uveitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2009;17(4):249–256. doi: <https://doi.org/10.1080/09273940902999356>
61. Medawar PB. Immunological Tolerance. *Nature.* 1961;189(4758):14–17.
62. Cobbold SP. Future therapeutics for the induction of peripheral immune tolerance in autoimmune disease and organ transplantation. *Immunotherapy.* 2009;1(3):447–460. doi: <https://doi.org/10.2217/imt.09.9>
63. Huang L, Baban B, Johnson BA, et al. Dendritic Cells, Indoleamine 2,3 Dioxygenase and Acquired Immune Privilege. *Int Rev Immunol.* 2010;29(2):133–155. doi: <https://doi.org/10.3109/08830180903349669>
64. Streilein JW. Immune privilege as the result of local tissue barriers and immunosuppressive microenvironments. *Curr Opin Immunol.* 1993;5(3):428–432. doi: [https://doi.org/10.1016/0952-7915\(93\)90064-y](https://doi.org/10.1016/0952-7915(93)90064-y)
65. Forrester JV, Xu H. Good news–bad news: the Yin and Yang of immune privilege in the eye. *Front Immunol.* 2012;3:338. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2012.00338>
66. Kaplan HJ, Streilein JW. Immune response to immunization via the anterior chamber of the eye. I. F. lymphocyte-induced immune deviation. *J Immunol.* 1977;118(3):809–814.
67. Ferguson TA, Kaplan HJ. The immune response and the eye. I. The effects of monoclonal antibodies to T suppressor factors in anterior chamber-associated immune deviation (ACAID). *J Immunol.* 1987;139(2):346–351.
68. Stuart PM, Griffith TS, Usui N, et al. CD95 ligand (FasL)-induced apoptosis is necessary for corneal allograft survival. *J Clin Invest.* 1997;99(3):396–402. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI119173>
69. Francisco LM, Sage PT, Sharpe AH. The PD-1 pathway in tolerance and autoimmunity. *Immunol Rev.* 2010;236:219–242. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2010.00923.x>
70. Ferguson TA, Griffith TS. The role of Fas ligand and TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) in the ocular immune response. *Chem Immunol Allergy.* 2007;92:140–154. doi: <https://doi.org/10.1159/000099265>
71. Usui Y, Okunuki Y, Hattori T, et al. Functional expression of B7H1 on retinal pigment epithelial cells. *Exp Eye Res.* 2008;86(1):52–59. doi: <https://doi.org/10.1016/j.exer.2007.09.007>
72. Sugita S, Keino H, Futagami Y, et al. B7+ iris pigment epithelial cells convert T cells into CTLA-4+, B7-expressing CD8+ regulatory T cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47(12):5376–5384. doi: <https://doi.org/10.1167/iovs.05-1354>
73. Sugita S, Horie S, Nakamura O, et al. Retinal pigment epithelium-derived CTLA-2alpha induces TGFbeta-producing T regulatory cells. *J Immunol.* 2008;181(11):7525–7536. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.181.11.7525>
74. Stein-Streilein J. Immune regulation and the eye. *Trends Immunol.* 2008;29(11):548–554. doi: <https://doi.org/10.1016/j.it.2008.08.002>
75. Sakaguchi S, Sakaguchi N, Asano M, et al. Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor alpha-chains (CD25). *J Immunol.* 1995;155(3):1151–1164. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.172.10.6435>
76. de Kleer IM, Wedderburn LR, Taams LS, et al. CD4+CD25bright regulatory T cells actively regulate inflammation in the joints of patients with the remitting form of juvenile idiopathic arthritis. *J Immunol.* 2004;172(10):6435–6443. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.172.10.6435>
77. de Kleer IM, Kamphuis SM, Rijkers GT, et al. The spontaneous remission of juvenile idiopathic arthritis is characterized by CD30+ T cells directed to human heat-shock protein 60 capable of producing the regulatory cytokine interleukin-10. *Arthritis Rheum.* 2003;48(7):2001–2010. doi: <https://doi.org/10.1002/art.11174>

78. Nagy L, Szanto A, Szatmari I, et al. Nuclear hormone receptors enable macrophages and dendritic cells to sense their lipid environment and shape their immune response. *Physiol Rev.* 2012;92(2):739–789. doi: <https://doi.org/10.1152/physrev.00004.2011>
79. Kawazoe Y, Sugita S, Keino H, et al. Retinoic acid from retinal pigment epithelium induces T regulatory cells. *Exp Eye Res.* 2012;94(1):32–40. doi: <https://doi.org/10.1016/j.exer.2011.11.002>
80. Cong Y, Wang L, Konrad A, et al. Curcumin induces the tolerogenic dendritic cell that promotes differentiation of intestine-protective regulatory T cells. *Eur J Immunol.* 2009;39(11):3134–3146. doi: <https://doi.org/10.1002/eji.200939052>
81. Zhou R, Horai R, Silver PB, et al. The living eye “disarms” uncommitted autoreactive T cells by converting them to Foxp3+ regulatory cells following local antigen recognition. *J Immunol.* 2012;188(4):1742–1750. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1102415>
82. Jeon EJ, Yoon BY, Lim JY, et al. Adoptive transfer of all-trans-retinal-induced regulatory T cells ameliorates experimental autoimmune arthritis in an interferon-gamma knockout model. *Autoimmunity.* 2012;45(6):460–469. doi: <https://doi.org/10.3109/08916934.2012.682666>
83. Forrester JV, Xu H, Kuffová L, et al. Dendritic cell physiology and function in the eye. *Immunol Rev.* 2010;234(1):282–304. doi: <https://doi.org/10.1111/j.0105-2896.2009.00873.x>
84. Caspi RR. A look at autoimmunity and inflammation in the eye. *J Clin Invest.* 2010;120(9):3073–3083. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI42440>
85. Wacker WB, Donoso LA, Kalsow CM, et al. Experimental allergic uveitis. Isolation, characterization, and localization of a soluble uveitopathogenic antigen from bovine retina. *J Immunol.* 1977;119(6):1949–1958.
86. Gery I, Wiggert B, Redmond TM, et al. Uveoretinitis and pinealitis induced by immunization with interphotoreceptor retinoid-binding protein. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1986;27(8):1296–1300.
87. Schalken JJ, Winkens HJ, van Vugt AH, et al. Rhodopsin-induced experimental autoimmune uveoretinitis: dose-dependent clinicopathological features. *Exp Eye Res.* 1988;47(1):135–145. doi: [https://doi.org/10.1016/0014-4835\(88\)90030-9](https://doi.org/10.1016/0014-4835(88)90030-9)
88. Broekhuysen RM, Winkens HJ, Kuhlmann ED, et al. Opsin-induced experimental autoimmune retinitis in rats. *Curr Eye Res.* 1984;3(12):1405–1412. doi: <https://doi.org/10.3109/02713688409000836>
89. Adamus G, Ortega H, Witkowska D, et al. Recoverin: a potent uveitogen for the induction of photoreceptor degeneration in Lewis rats. *Exp Eye Res.* 1994;59(4):447–455. doi: <https://doi.org/10.1006/exer.1994.1130>
90. Dua HS, Lee WR, Lolley RN, et al. Induction of experimental autoimmune uveitis by the retinal photoreceptor cell protein, phosducin. *Curr Eye Res.* 1992;11(Suppl):107–111. doi: <https://doi.org/10.3109/02713689208999519>
91. Nussenblatt RB, Kuwabara T, de Monasterio FM, et al. S-antigen uveitis in primates. A new model for human disease. *Arch Ophthalmol.* 1981;99(6):1090–1092. doi: <https://doi.org/10.1001/archophth.1981.03930011090021>
92. Lambe T, Leung JC, Ferry H, et al. Limited peripheral T cell anergy predisposes to retinal autoimmunity. *J Immunol.* 2007;178(7):4276–4283. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.178.7.4276>
93. Makinen K, Lambe T, Ferry H, et al. A mouse model of spontaneous autoimmune uveoretinitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47(13):1779.
94. Nian H, Shao H, O'Brien RL, et al. Activated $\gamma\delta$ T cells promote the activation of uveitogenic T cells and exacerbate EAU development. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(8):5920–5927. doi: <https://doi.org/10.1167/iops.10-6758>
95. Girardi M, Hayday AC. Immunosurveillance by $\gamma\delta$ T cells: focus on the murine system. *Chem Immunol Allergy.* 2005;86:136–150. doi: <https://doi.org/10.1159/000086658>
96. Nian H, Shao H, Zhang G, et al. Regulatory effect of $\gamma\delta$ T cells on IL-17+ uveitogenic T cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51(9):4661–4667. doi: <https://doi.org/10.1167/iops.09-5045>
97. Pennington DJ, Vermijlen D, Wise EL, et al. The integration of conventional and unconventional T cells that characterizes cell-mediated responses. *Adv Immunol.* 2005;87:27–59. doi: [https://doi.org/10.1016/S0065-2776\(05\)87002-6](https://doi.org/10.1016/S0065-2776(05)87002-6)
98. Broekhuysen RM, Kuhlmann ED, Winkens HJ. Experimental autoimmune anterior uveitis (EAAU). III. Induction by immunization with purified uveal and skin melanins. *Exp Eye Res.* 1993;56(5):575–583. doi: <https://doi.org/10.1006/exer.1993.1071>
99. Kim MC, Kabeer NH, Tandhasetti MT, et al. Immunohistochemical studies on melanin-associated antigen (MAA) induced experimental autoimmune anterior uveitis (EAAU). *Curr Eye Res.* 1995;14(8):703–710. doi: <https://doi.org/10.3109/02713689508998498>
100. Shikishima K, Lee WR, Behan WM, et al. Uveitis and retinal vasculitis in acute experimental allergic encephalomyelitis in the Lewis rat: an ultrastructural study. *Exp Eye Res.* 1993;56(2):167–175. doi: <https://doi.org/10.1006/exer.1993.1024>
101. Levy RA, de Andrade FA, Foeldvari I. Cutting-edge issues in autoimmune uveitis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2011;41(2):214–223. doi: <https://doi.org/10.1007/s12016-011-8267-x>
102. Nussenblatt RB, Gery I. Experimental autoimmune uveitis and its relationship to clinical ocular inflammatory disease. *J Autoimmun.* 1996;9(5):575–585. doi: <https://doi.org/10.1006/jaut.1996.0077>
103. Amadi-Obi A, Yu CR, Liu X, et al. TH17 cells contribute to uveitis and scleritis and are expanded by IL-2 and inhibited by IL-27/STAT1. *Nat Med.* 2007;13(6):711–718. doi: <https://doi.org/10.1038/nm1585>
104. Ruggieri S, Frassanito MA, Dammacco R, et al. Treg lymphocytes in autoimmune uveitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2012;20(4):255–261. doi: <https://doi.org/10.3109/09273948.2012.681830>
105. Wedderburn LR, Woo P. Type 1 and type 2 immune responses in children: their relevance in juvenile arthritis. *Springer Semin Immunopathol.* 1999;21(3):361–374. doi: <https://doi.org/10.1007/BF00812262>
106. Hoeve MA, Savage ND, de Boer T, et al. Divergent effects of IL-12 and IL-23 on the production of IL-17 by human T cells. *Eur J Immunol.* 2006;36(3):661–670. doi: <https://doi.org/10.1002/eji.200535239>
107. Miossec P. Interleukin-17 in rheumatoid arthritis: if T cells were to contribute to inflammation and destruction through synergy. *Arthritis Rheum.* 2003;48(3):594–601. doi: <https://doi.org/10.1002/art.10816>
108. Toh ML, Miossec P. The role of T cells in rheumatoid arthritis: new subsets and new targets. *Curr Opin Rheumatol.* 2007;19(3):284–288. doi: <https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e32805e87e0>
109. Nistala K, Moncrieffe H, Newton KR, et al. Interleukin-17-producing T cells are enriched in the joints of children with arthritis, but have a reciprocal relationship to regulatory T cell numbers. *Arthritis Rheum.* 2008;58(3):875–887. doi: <https://doi.org/10.1002/art.23291>
110. Wehrens EJ, Mijneer G, Duurland CL, et al. Functional human regulatory T cells fail to control autoimmune inflammation due to PKB/c-akt hyperactivation in effector cells. *Blood.* 2011;118(13):3538–3548. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2010-12-328187>
111. Wehrens EJ, Vastert SJ, Mijneer G, et al. Anti-tumor necrosis factor α targets protein kinase B/c-Akt-induced resistance of effector cells to suppression in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2013;65(12):3279–3284. doi: <https://doi.org/10.1002/art.38132>
112. Wildschütz L, Ackermann D, Witten A, et al. Transcriptomic and proteomic analysis of iris tissue and aqueous humor in juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *J Autoimmun.* 2019;100:75–83. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2019.03.004>
113. Crane IJ, Xu H, Wallace C, et al. Involvement of CCR5 in the passage of Th1-type cells across the blood-retina barrier in experimental autoimmune uveitis. *J Leukoc Biol.* 2006;79(3):435–443. doi: <https://doi.org/10.1189/jlb.0305130>
114. Xu H, Manivannan A, Crane I, et al. Critical but divergent roles for CD62L and CD44 in directing blood monocyte trafficking in vivo during inflammation. *Blood.* 2008;112(4):1166–1174. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2007-06-098327>
115. Xu H, Manivannan A, Goatman KA, et al. Reduction in shear stress, activation of the endothelium, and leukocyte priming are all required for leukocyte passage across the blood — retina barrier. *J Leukoc Biol.* 2004;75(2):224–232. doi: <https://doi.org/10.1189/jlb.1002479>
116. Sijssens KM, Rijkers GT, Rothova A, et al. Cytokines, chemokines and soluble adhesion molecules in aqueous humor of children with uveitis. *Exp Eye Res.* 2007;85(4):443–449. doi: <https://doi.org/10.1016/j.exer.2007.06.011>

117. Clarke SLN, Mageean KS, Carlton H, et al. Environmental risk factors associated with juvenile idiopathic arthritis associated uveitis: a systematic review of the literature. *J Ophthalmic Inflamm Infect.* 2021;11(1):15.
118. Krishna MT, Subramanian A, Adderley NJ, et al. Allergic diseases and long-term risk of autoimmune disorders: longitudinal cohort study and cluster analysis. *Eur Respir J.* 2019;54(5):1900476. doi: <https://doi.org/10.1186/s12348-021-00247-1>
119. Lin CH, Lin CL, Shen TC, et al. Epidemiology and risk of juvenile idiopathic arthritis among children with allergic diseases: a nationwide population-based study. *Pediatr Rheumatol.* 2016;14(1):15. doi: <https://doi.org/10.1186/s12969-016-0074-8>
120. Muñoz-Urribarri AB, Delgado Godos AG, Castillo Durand R, et al. Juvenile "idiopathic" arthritis (JIA) as a manifestation of food allergy. Case Study. *Rev Gastroenterol Perú.* 2020;40(2):177–181.
121. Vähäsalo P, Arvonen M, Pokka T, et al. Cow's milk allergy in infancy and later development of juvenile idiopathic arthritis: a register-based case-control study. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75(Suppl 2):267. doi: <https://doi.org/10.1093/aje/kwx060>
122. Sobrin L, Stanwyck LK, Pan W, et al. Association of Hypovitaminosis D With Increased Risk of Uveitis in a Large Health Care Claims Database. *JAMA Ophthalmol.* 2018;136(5):548–552. doi: <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2018.0642>
123. Zulian F, Martini G, Falcini F, et al. Early predictors of severe course of uveitis in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2002;29(11):2446–2450.
124. Sengler C, Zink J, Klotsche J, et al. Vitamin D deficiency is associated with higher disease activity and the risk for uveitis in juvenile idiopathic arthritis — data from a German inception cohort. *Arthritis Res Ther.* 2018;20(1):276. doi: <https://doi.org/10.1186/s13075-018-1765-y>
125. Angeles-Han ST, Ringold S, Beukelman T, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Screening, Monitoring, and Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis. *Arthritis Care Res.* 2019;71(6): 703–716. doi: <https://doi.org/10.1002/art.40885>
126. Guidelines for Screening for Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA). 14 Feb 2006. In: *The Royal College of Ophthalmologists*: Official website. Available online: <https://www.rcophth.ac.uk/resources-listing/guidelines-for-screening-for-uveitis-in-juvenile-idiopathic-arthritis-jia>. Accessed on November 10, 2024.
127. Heiligenhaus A, Deuter C. Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis — Case Reports on Guideline-based Diagnostic Work-up and Treatment. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2022;239(5):676–685. doi: <https://doi.org/10.1055/a-1686-5158>
128. Berard R. Canadian Rheumatology Association Recommendations for the Screening, Monitoring, and Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis. *J Rheumatol.* 2023;50: 390–399. doi: <https://doi.org/10.3899/jrheum.220261>
129. Leinonen S. A Nordic screening guideline for juvenile idiopathic arthritis-related uveitis. *Acta Ophthalmol.* 2023;101(4):465–468. doi: <https://doi.org/10.1111/aos.15299>
130. Увеиты, ассоциированные с ювенильным идиопатическим артритом: клинические рекомендации / Ассоциация врачей-офтальмологов. — Минздрав России; 2017. — 35 с. [Uveity, assotsirovannyye s yuvenil'nyim idiopatcheskim artritom: Clinical guidelines. Association of Ophthalmologists. Ministry of Health of the Russian Federation; 2017. 35 p. (In Russ.)]
131. Clarke SLN, Sen ES, Ramanan AV. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Pediatr Rheumatol.* 2016;14(1):27. doi: <https://doi.org/10.1186/s12969-016-0088-2>
132. Moradi A, Amin RM, Thorne JE. The role of gender in juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *J Ophthalmol.* 2014;2014:461078. doi: <https://doi.org/10.1155/2014/461078>
133. Qian Y, Acharya NR. Juvenile idiopathic arthritis associated uveitis. *Curr Opin Ophthalmol.* 2010;21(6):468–472. doi: <https://doi.org/10.1097/ICU.0b013e32833eab83>
134. Calandra S, Zannin ME, Ferrara G, et al. Female sex and oligoarthritis category are not risk factors for uveitis in Italian children with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2014;41(7): 1416–1425. doi: <https://doi.org/10.3899/jrheum.131494>
135. Angeles-Han ST, Pelajo CF, Vogler LB, et al. Risk Markers of Juvenile Idiopathic Arthritis-associated Uveitis in the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA) Registry. *J Rheumatol.* 2013;40(12):2088–2096. doi: <https://doi.org/10.3899/jrheum.130302>
136. Storwick JA, Brett AC, Buhler K, et al. Prevalence and titres of antinuclear antibodies in juvenile idiopathic arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2022;21(6):103086. doi: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2022.103086>
137. Chia A, Lee V, Graham EM, et al. Factors related to severe uveitis at diagnosis in children with juvenile idiopathic arthritis in a screening program. *Am J Ophthalmol.* 2003;135(6):757–762. doi: [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(03\)00225-3](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(03)00225-3)
138. Kalinina Ayuso V, Ten Cate HA, van der Does P, et al. Male gender and poor visual outcome in uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Am J Ophthalmol.* 2010;149(6):987–993. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2010.01.014>
139. Gregory AC 2nd, Kempen JH, Daniel E, et al. Risk factors for loss of visual acuity among patients with uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: the Systemic Immunosuppressive Therapy for Eye Diseases Study. *Ophthalmology.* 2013;120(1):186–192. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.07.052>
140. Heiligenhaus A, Klotsche J, Tappeiner C, et al. Predictive factors and biomarkers for the 2-year outcome of uveitis in juvenile idiopathic arthritis: data from the Inception Cohort of Newly diagnosed patients with Juvenile Idiopathic Arthritis (ICON-JIA) study. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58(6):975–986. doi: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key406>
141. Heinz C, Schumacher C, Roesel M, Heiligenhaus A. Elevated intraocular pressure in uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis, often detected after achieving inactivity. *Br J Ophthalmol.* 2012;96(1):140–141. doi: <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2011-300731>
142. Angeles-Han ST, Lo MS, Henderson LA, et al. Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Consensus Treatment Plans for Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated and Idiopathic Chronic Anterior Uveitis. *Arthritis Care Res.* 2019;71(4):482–491. doi: <https://doi.org/10.1002/acr.23610>
143. Foeldvari I, Klotsche J, Simonini G, et al. Proposal for a definition for response to treatment, inactive disease and damage for JIA associated uveitis based on the validation of uveitis-related JIA outcome measures from the Multinational Interdisciplinary Working Group for Uveitis in Childhood (MIWGUC). *Pediatr Rheumatol Online J.* 2019;17(1):66. doi: <https://doi.org/10.1186/s12969-019-0345-2>
144. Wallace CA, Giannini EH, Huang B, et al. American College of Rheumatology provisional criteria for defining clinical inactive disease in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63(7):929–936. doi: <https://doi.org/10.1002/acr.20497>

А.В. Каплина¹, Н.А. Петрова¹, Т.М. Первунина¹, А.И. Хавкин^{2, 3}, А.Н. Сурков^{4, 5}, Л.И. Назаренко⁶, С.Д. Гетманов⁵, С.И. Ситкин^{1, 6, 7}

¹ НМИЦ им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

² НИКИ детства, Москва, Российская Федерация

³ БелГУ, Белгород, Российская Федерация

⁴ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация

⁵ РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Пироговский Университет), Москва, Российская Федерация

⁶ СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁷ Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Некротизирующий энтероколит: особенности патогенеза и дифференциальная диагностика с воспалительными заболеваниями кишечника у новорожденных

Контактная информация:

Каплина Александра Владимировна, младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории физиологии и патологии новорожденных Института перинатологии и педиатрии, врач-неонатолог отделения физиологии новорожденных с палатой интенсивной терапии Клиники материнства и детства Перинатального центра ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России

Адрес: 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2, e-mail: kaplinashi@gmail.com

Статья поступила: 19.06.2024, принята к печати: 16.12.2024

Некротизирующий энтероколит (НЭК) — заболевание, поражающее преимущественно недоношенных новорожденных. В основе патогенеза НЭК лежит развитие воспалительного процесса с поражением слизистой оболочки кишки в условиях колонизации кишечника микрофлорой на фоне незрелости кишечного эпителия и регуляции кровообращения в кишечнике, чрезмерной активации воспалительного ответа. В неонатальном периоде также могут дебютировать воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) с очень ранним началом (ОРН-ВЗК), которые характеризуются тяжелым течением, часто устойчивым к традиционной иммуносупрессивной терапии. В статье рассмотрены особенности патогенеза НЭК и его дифференциальной диагностики с ОРН-ВЗК. Несмотря на некоторые сходства патогенеза, НЭК и ВЗК являются разными заболеваниями. Инfantильные формы ВЗК чаще ассоциированы с моногенными заболеваниями, связанными с первичными иммунодефицитами. ОРН-ВЗК являются хроническими заболеваниями, характеризуются поражением всех слоев кишки, имеют меньшую частоту, чем НЭК; клиническими проявлениями могут являться хроническая диарея, примесь крови в стуле, задержка физического развития, перианальные заболевания, изъязвления в полости рта. Для инфантильной формы ОРН-ВЗК более характерно поражение толстой кишки, для НЭК недоношенных новорожденных — подвздошной кишки. Кишечный микробиом при ОРН-ВЗК также имеет специфические особенности. Представленные в литературе клинические случаи болезни Крона у пациентов, перенесших НЭК в неонатальном периоде, ассоциированы с хирургической стадией НЭК. При оценке риска ВЗК необходимо учитывать особенности перинатального периода (пренатальное воздействие антибактериальной терапии и курения, применение нескольких курсов антибактериальной терапии в течение первого года жизни; искусственное вскармливание).

Ключевые слова: некротизирующий энтероколит, недоношенные новорожденные, воспалительные заболевания кишечника с очень ранним началом, язвенный колит, болезнь Крона

Для цитирования: Каплина А.В., Петрова Н.А., Первунина Т.М., Хавкин А.И., Сурков А.Н., Назаренко Л.И., Гетманов С.Д., Ситкин С.И. Некротизирующий энтероколит: особенности патогенеза и дифференциальная диагностика с воспалительными заболеваниями кишечника у новорожденных. *Вопросы современной педиатрии*. 2024;23(6):438–446. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i6.2830>

ВВЕДЕНИЕ

Некротизирующий энтероколит (НЭК) — заболевание желудочно-кишечного тракта, которое развивается преимущественно у недоношенных детей в условиях изменения состава кишечной микрофлоры (чаще обусловленного преобладанием грамотрицательных бактерий), незрелости иммунной системы, а также считается отчасти следствием исходного повышения реактивности слизистой оболочки кишечника [1].

Заболеваемость НЭК в мире колеблется от 0,3 до 2,4 случая на 1000 живорожденных. Почти 70% случаев НЭК приходится на недоношенных детей [2]. Частота НЭК у детей с массой тела при рождении менее 1500 г составляет 7–8,8% [3, 4], частота хирургической стадии НЭК у детей менее 32 нед гестации достигает 5,5% (до 62,3% среди случаев НЭК) [4].

В неонатальном периоде могут также дебютировать воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) с очень

ранним началом (ОРН-ВЗК), развивающиеся у детей в возрасте до 6 лет. ВЗК возникают преимущественно у генетически предрасположенных лиц в связи с нарушением регуляции иммунного ответа, микробным дисбиозом при воздействии триггеров окружающей среды [5]. ВЗК с инфантильным началом (младше 2 лет), в отличие от ВЗК у пациентов более старшего возраста, чаще являются моногенными заболеваниями, которые могут быть связаны с первичным иммунодефицитом [6].

ОРН-ВЗК в большей степени представлены неклассифицируемыми ВЗК (18–33%) [5]. Отмечается рост заболеваемости ОРН-ВЗК во всем мире, которая составляет от 1,9 (Британская Колумбия, Канада) до 5,8 (Шотландия) случаев на 100 тыс. человек; описаны случаи в регионах, где ранее ВЗК не регистрировались [7]. В Российской Федерации отмечается тенденция к увеличению заболеваемости ВЗК у детей, опубликованы локальные данные о распространенности ВЗК у детей в некоторых регионах нашей страны. В Санкт-Петербурге заболеваемость болезнью Крона возросла за последние 10 лет более чем в 10 раз и составила 5,5 на 100 тыс., а распространенность — 20 на 100 тыс. детей и подростков [8]. Распространенность ВЗК у детей и подростков в Приволжском федеральном округе в 2014 г. составила 3,1 на 100 тыс. детского населения, в 2015 г. — 3,7 на 100 тыс. детского населения (распространенность язвенного колита — 2,2 и 2,5 на 100 тыс. детского населения, болезни Крона — 0,9 и 1,2 на 100 тыс. детского населения в 2014 и 2015 гг. соответственно) [9]. Создан «Национальный регистр ВЗК в РФ», в который на август 2021 г. включены 3827 пациентов (язвенный колит — 2358, болезнь Крона — 1469 пациентов) из 80 регионов Российской Федерации, воз-

раст — от 13 до 83 лет [10]. Данные о распространенности ОРН-ВЗК в нашей стране отсутствуют.

ОРН-ВЗК являются тяжелыми заболеваниями, часто устойчивыми к традиционной иммуносупрессивной терапии ВЗК взрослых, летальность может достигать 19% [11]. При дебюте ОРН-ВЗК отмечаются диарея с примесью крови и/или слизи, задержка развития, в связи с чем дифференциальная диагностика может включать более распространенные заболевания со схожими симптомами, в том числе непереносимость белков коровьего молока или другие пищевые аллергии, инфекции, целиакию [12]. Учитывая вероятность неонатального дебюта ОРН-ВЗК, также возникает вопрос о дифференциальной диагностике с НЭК новорожденных. Кроме того, неясна роль перенесенного НЭК как предиктора развития ВЗК. В статье рассмотрены особенности патогенеза НЭК и его дифференциальной диагностики с ОРН-ВЗК.

ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА НЭК

Недоношенные новорожденные имеют ряд особенностей кишечного эпителия, которые способствуют адгезии бактерий и предрасполагают к развитию НЭК (снижение перистальтики, меньшее число бокаловидных клеток и клеток Панета, вырабатывающих антимикробные факторы (не функционируют до 22–24 нед), а также меньший барьерный слой слизи на поверхности эпителия и меньшая глубина крипт) [13, 14].

Важную роль в патогенезе НЭК играют повышение экспрессии и чрезмерная активация толл-подобных рецепторов 4 (TLR4) кишечной стенки за счет влияния липополисахаридов грамотрицательных бактерий при дисбиозе кишечника [15]. Экспрессия TLR4 у ребенка повышается на протяжении внутриутробного развития, а затем падает

Aleksandra V. Kaplina¹, Nataliya A. Petrova¹, Tatiana M. Pervunina¹, Anatoly I. Khavkin^{2, 3}, Andrey N. Surkov^{4, 5}, Lyudmila P. Nazarenko⁶, Stanislav D. Getmanov⁵, Stanislav I. Sitkin^{1, 6, 7}

¹ Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russian Federation

² Research Clinical Institute of Childhood, Moscow, Russian Federation

³ Belgorod National Research University, Belgorod, Russian Federation

⁴ Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

⁵ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

⁶ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russian Federation

⁷ Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

Necrotizing Enterocolitis: Pathogenetic Features and Differential Diagnosis with Inflammatory Bowel Disease in Newborns

Necrotizing enterocolitis (NEC) is a disease primarily affecting premature infants. NEC pathogenesis is based on the development of inflammation damaging mucous membranes associated with bacterial colonization, intestinal epithelium immaturity, intestinal blood flow regulation, and excessive inflammatory response activation. Inflammatory bowel disease (IBD) with very early onset (VEO-IBD) can also manifest in the neonatal period. They are characterized by severe course, often resistant to traditional immunosuppressive therapy. This article discusses the features of NEC pathogenesis and differential diagnosis with VEO-IBD. Despite certain similarities in pathogenesis, NEC and IBD are different diseases. Infantile onset IBD is more often associated with monogenic diseases and primary immunodeficiency. VEO-IBD is a chronic disease characterized by damage to all intestinal layers and has a lower incidence compared to NEC. Its clinical manifestations may include chronic diarrhea, blood in stool, delayed physical development, perianal diseases, and ulcerations in the oral cavity. Infantile onset VEO-IBD usually affects the colon, while NEC affects the ileum in premature infants. The intestinal microbiome in VEO-IBD also has specific features. It has been reported that clinical cases of Crohn's disease in patients who had NEC in the neonatal period are associated with NEC surgery. It is crucial to consider perinatal period features when assessing the IBD risk (prenatal effects of antibacterial therapy and smoking, several courses of antibacterial therapy during the first year of life, and formula feeding).

Keywords: necrotizing enterocolitis, preterm neonates, very early onset inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease

For citation: Kaplina Aleksandra V., Petrova Nataliya A., Pervunina Tatiana M., Khavkin Anatoly I., Surkov Andrey N., Nazarenko Lyudmila P., Getmanov Stanislav D., Sitkin Stanislav I. Necrotizing Enterocolitis: Pathogenetic Features and Differential Diagnosis with Inflammatory Bowel Disease in Newborns. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2024;23(6):438–446. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i6.2830>

незадолго до рождения, что может быть связано с ролью рецептора в регуляции пролиферации и дифференцировки энтероцитов внутриутробно. Экспрессия TLR9 (способен ингибировать TLR4-опосредованную передачу сигналов), напротив, во время внутриутробного развития ребенка низкая и увеличивается к моменту рождения [16].

У детей с НЭК экспрессия TLR4 в кишечнике повышена [15]. При колонизации кишечника недоношенного ребенка патогенной микрофлорой происходит чрезмерная активация TLR4 липополисахаридами грамотрицательных бактерий. Активация TLR4 при НЭК ингибирует пролиферацию энтероцитов [17], приводит к их апоптозу [1, 18]. При транслокации бактерии также взаимодействуют с TLR4 мезентериальных кровеносных сосудов, что приводит к вазоконстрикции, ишемии кишечника [18]. При попадании липополисахаридов в кровоток передача сигналов TLR4 в эндотелии брыжейки кишечника приводит к снижению экспрессии эндотелиальной синтазы оксида азота (NO), способствуя ишемии кишечника при НЭК [18, 19]. Кроме того, активация TLR4 приводит к прямому ингибированию восстановления слизистой оболочки за счет снижения миграции энтероцитов [18]. TLR4 индуцирует аутофагию в энтероцитах, что объясняет нарушение заживления слизистой оболочки при НЭК [20].

По данным экспериментальных исследований, ингибирование TLR4 в кишечном эпителии предотвращает развитие НЭК [15]. У доношенных новорожденных отмечается низкая экспрессия TLR4, и при нормальной кишечной микрофлоре сигнал остается инактивированным. Олигосахариды грудного молока способны связываться с TLR4 и ингибировать его сигнальный путь [21]. В экспериментальном исследовании показана способность 2'-фукозиллактозы, всасываясь в кровоток, восстанавливать экспрессию гена эндотелиальной синтазы NO в эндотелиоцитах [21]. Грудное молоко обогащено нитратом натрия (предшественником NO), его метаболизм кишечной микробиотой до NO может улучшать микроциркуляцию в слизистой оболочке [18]. Введение грудного молока может, вероятно, предотвратить вазоконстрикцию сосудов брыжейки, возникающую при передаче сигналов TLR4 на мезентериальный эндотелий [18].

Исследователями по данным анализа образцов тканей кишечника недоношенных новорожденных с НЭК

выявлен ряд особенностей [22], которые могут играть роль в его патогенезе (табл. 1).

ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ НЭК

В настоящее время для диагностики НЭК широко используются критерии M.J. Bell, предложенные в 1978 г. и модифицированные M.C. Walsh и R.M. Kliegman в 1986 г. Однако I стадия НЭК включает неспецифические признаки, которые не позволяют дифференцировать его от другой патологии кишечника (нарушение толерантности к энтеральному питанию, спонтанная перфорация кишечника, сепсис, кишечная непроходимость) и не могут являться диагностическими [27].

Научными рабочими группами предложен ряд диагностических критериев НЭК (критерии Vermont Oxford Network (VON), CDC, UKNC-NEC, INC, Stanford NEC score, Two of Three rule) [28]. VON, CDC считают критериями НЭК наличие хотя бы одного из признаков (примесь желчи в желудочном содержимом или рвота, вздутие живота или скрытая/обильная кровь в стуле), а также наличие хотя бы одного из рентгенологических признаков (пневматоз кишечной стенки, газ в воротной вене или пневмоперитонеум). Предложены балльные оценки клинических проявлений НЭК (UKNC-NEC, Stanford NEC score) [28].

По мнению P.V. Gordon и соавт. (2017), необходимо всеобъемлющее, универсальное и консенсусное определение НЭК; при проведении исследований НЭК требуется более строгое исключение случаев, не связанных с НЭК, которые могут исказить полученные результаты [29]. Тем не менее, учитывая неспецифичность клинических проявлений у недоношенных новорожденных, дифференциальная диагностика НЭК является сложной задачей (у недоношенных новорожденных может проводиться с течением сепсиса, а также рядом заболеваний — спонтанной перфорацией кишки, мекониевым илеусом, аллергией к белкам коровьего молока). Кроме того, выделен также НЭК, ассоциированный с трансфузией эритроцитов [30]; описан ряд случаев НЭК, связанного с суправентрикулярной тахикардией [31, 32]. Особым состоянием является НЭК, ассоциированный с критическими врожденными пороками сердца (ВПС) как у недоношенных, так и у доношенных новорожденных [33, 34].

Таблица 1. Особенности кишечного эпителия и их роль в патогенезе некротизирующего энтероколита

Table 1. Intestinal epithelium features and their role in necrotizing enterocolitis pathogenesis

Особенности по данным исследований	Возможная роль в патогенезе
Повышенная экспрессия TLR4 в кишечнике недоношенных детей [16], но у пациентов с НЭК экспрессия выше [15, 18]	Чрезмерная активация TLR4 липополисахаридом бактерий ингибирует миграцию, пролиферацию энтероцитов, приводит к их апоптозу через NF-κB [17]
Увеличение количества макрофагов M1 в ткани кишечника, снижение экспрессии рецепторной тирозинкиназы (c-kit) (эффект опосредован TNF-α) [23]	Приводит к избыточной продукции медиаторов воспаления, активных форм кислорода и повреждению кишечника [23]
Повышенное количество клеток CD4 ⁺ Tem в эпителии и собственной пластинке тканей, пораженных НЭК (эффект опосредован TNF-α) [24]	Высокая концентрация клеток CD4 ⁺ Tem нарушает развитие стволовых клеток кишечника [24]
Меньший уровень Т-регуляторных клеток FOXP3 (Treg)-клеток (CD4 ⁺ CD25 ⁺ / ^{hi} FOXP3 ⁺) [25] Более низкое соотношение Treg-клеток к эффекторным Т-клеткам (Treg/CD4; Treg/CD8) в совокупности с увеличением уровней провоспалительных цитокинов (IL-1β, -6, -8, -10, MMP3, MMP9 и TNF-α) [26]	Ингибирующее действие цитокинов на развитие Treg приводит к снижению супрессивной активности

Примечание. TLR4 — толл-подобные рецепторы 4; НЭК — некротизирующий энтероколит; TNF-α — фактор некроза опухоли альфа; NF-κB — ядерный транскрипционный фактор каппа-би; IL — интерлейкин; MMP — матриксная металлопротеиназа.

Note. TLR4 — Toll-like receptor 4; NEC (НЭК) — necrotizing enterocolitis; TNF-α — tumor necrosis factor; NF-κB — nuclear factor kappa B; IL — interleukin; MMP — matrix metalloproteinases.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА НЭК С ОРН-ВЗК

Начальными проявлениями НЭК (I стадия) являются вздутие живота, снижение перистальтики кишечника, увеличение отделяемого по желудочному зонду, скрытая/явная кровь в стуле, а также появление неспецифических симптомов (возбудимость/вялость, лабильность температуры тела, тахикардия/брадикардия, нарушение микроциркуляции). При прогрессировании заболевания (II стадия) могут отмечаться застойное отделяемое по желудочному зонду, отсутствие перистальтики, увеличение доли патологических примесей в стуле, отек и гиперемия передней брюшной стенки, также появляются рентгенологические и ультразвуковые признаки поражения кишечной стенки (пневматоз, отек стенки кишки). При III стадии появляются рентгенологические признаки перфорации кишки, нарастают системные проявления (тяжелый метаболический ацидоз, ДВС-синдром, полиорганная недостаточность) [35].

Методом консервативного лечения НЭК является исключение энтерального питания, обеспечение оттока желудочного содержимого, антибактериальная терапия, инфузионная терапия и парентеральное питание. При своевременной диагностике и начале консервативного лечения НЭК прогноз благоприятный [35].

Инфантильные формы ОРН-ВЗК имеют меньшую частоту, чем НЭК (менее чем у 1% детей ВЗК выявляются в первый год жизни) [36]. НЭК недоношенных новорожденных характеризуется поражением подвздошной кишки, в то время как при НЭК доношенных детей чаще поражается толстая кишка [37]. При инфантильной форме ВЗК чаще отмечается поражение толстой кишки [36, 38]. По данным П.В. Шумилова и А.Е. Щиголевой (2021) (РДКБ РНИМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва), при язвенном колите с ОРН значимо чаще отмечалось тотальное поражение толстой кишки (84%), чем при более позднем начале заболевания (63%); при этом ретроградный илеит отмечался у 17 и 14% пациентов соответственно [39]. При болезни Крона с ОРН при первичном обследовании было характерно изолированное поражение толстой кишки, при этом у 9 из 16 детей с изолированным колитом в динамике отмечено распространение воспалительного процесса на терминальный отдел подвздошной кишки [39].

В отличие от НЭК, ОРН-ВЗК является хроническим заболеванием, имеющим более тяжелое течение в сравнении с НЭК и плохо поддающимся лечению. У детей с ОРН-ВЗК часто отмечаются гормонорезистентность и гормоноза-

висимость: при болезни Крона у 29 и 61% детей, при язвенном колите — у 6 и 60% детей соответственно [40]. Клиническими проявлениями ОРН-ВЗК могут являться хроническая диарея, задержка физического развития, перианальные заболевания, изъязвления в полости рта [36]. По данным исследования А.Е. Щиголевой (2020), для болезни Крона с ОРН характерны изолированная толстокишечная локализация, нестенозирующее и непенетрирующее течение; клиническими симптомами являются диарея и кровь в стуле, в отличие от детей с началом болезни Крона после 6 лет [40]. Для язвенного колита с ОРН характерно тотальное поражение толстой кишки и развитие анемии [40].

Внекишечными проявлениями ВЗК у детей могут являться нарушение физического развития, поражение суставов, кожи и слизистых оболочек (узловатая эритема, гангренозная пиодермия, афтозные поражения слизистой оболочки полости рта, буллезный эпидермолиз, псориаз), глаз (эписклерит, передний увеит, конъюнктивит, глаукома и сосудистые заболевания сетчатки) и гепатобилиарной системы (первичный склерозирующий холангит) [41]. У 6–10% детей внекишечные проявления могут являться первым симптомом ВЗК, при этом кумулятивный риск внекишечных проявлений возрастает с каждым годом болезни [41]. ОРН-ВЗК также могут иметь системные/внекишечные проявления: перемежающуюся лихорадку, артрит, артралгии, фолликулит, увеит и дерматологические проявления [5].

По мнению D.J. Hackam и соавт. (2018), хотя НЭК имеет некоторое патогенетическое сходство с воспалительными заболеваниями кишечника, включая роль дисбиотического микробиома, дисбаланс между провоспалительными и противовоспалительными клетками в слизистой оболочке кишечника, генетическую предрасположенность и предрасположенность к поражению терминального отдела подвздошной и слепой кишок, эти болезни очень разные (табл. 2) [18].

Несмотря на участие кишечной микробиоты в патогенезе обоих заболеваний, дисбиоз у пациентов с ОРН-ВЗК имеет специфические особенности, отличные не только от изменений микробиоты при НЭК, но и от изменений у детей с ВЗК, развившимся в возрасте старше 7 лет. В первом случае, например, это увеличение относительной численности *Ruminococcus gnavus* и *Veillonella parvula*, не наблюдавшееся до настоящего времени при НЭК [42], в обоих случаях — повышение представленности *Clostridium nexile*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Clostridium ramosum* и неклассифицируемых представи-

Таблица 2. Различия некротизирующего энтероколита и воспалительных заболеваний кишечника (по Hackam D.J. и соавт., 2018) [18]

Table 2. Differences between necrotizing enterocolitis and inflammatory bowel disease (Hackam D.J. et al., 2018) [18]

Некротизирующий энтероколит	Воспалительные заболевания кишечника
Острое заболевание	Рецидивирующее заболевание
Характерен некроз слизистой оболочки	Вовлечение в поражение всех слоев тонкой или толстой кишки, возможно образование свищей
Ассоциирует с притоком лимфоцитов и макрофагов, сосудистым тромбозом и отеком слизистой оболочки	Характеризуется притоком полиморфноядерных лейкоцитов, абсцессами крипт с участками фиброза
Тяжелое течение НЭК может приводить к сепсису и летальному исходу	Реже ассоциирован с развитием сепсиса, летальным исходом
В моделях на мышах отсутствие TLR4 защищает от экспериментального НЭК	Мыши, лишенные TLR4, имеют более тяжелое течение колита

Примечание. НЭК — некротизирующий энтероколит; TLR4 — толл-подобные рецепторы 4.

Note. NEC (НЭК) — necrotizing enterocolitis; TLR4 — Toll-like receptor 4.

телей рода *Veillonella*, не характерное ни для ВЗК, развившихся в более позднем возрасте, ни для НЭК [43, 44]. По мнению авторов, эти различия дополнительно подтверждают мнение D.J. Наскат и соавт. (2018) об ошибочности представления о НЭК как о ВЗК [18].

В литературе представлены клинические случаи ОРН-ВЗК с неонатальным и инфантильным началом. S. Ebrahimi и соавт. (2018) описали клинический случай ОРН-ВЗК, которое развилось в возрасте 7 сут жизни у доношенной девочки (37 нед гестации) с задержкой внутриутробного развития (масса тела при рождении 1820 г) [38]. Клинически заболевание проявлялось тяжелой диареей с обильной примесью крови, рвотой без примеси желчи, вздутием живота, дегидратацией, что напоминало тяжелый проктоколит, связанный с аллергией к белкам коровьего молока. Тем не менее, после месяца элиминационной диеты отсутствовала положительная динамика состояния ребенка. При лабораторном исследовании обнаружены антитела к цитоплазме нейтрофилов. Учитывая сохраняющиеся симптомы, выполнено эндоскопическое исследование, которое выявило панколит, эритему, отек, хрупкость и изъязвление слизистой оболочки. Гистологический анализ показал тяжелое активное воспаление и изъязвление, распространяющееся на слизистую оболочку, а также на наружный слой мышечной оболочки без образования гранулем; в слизистой оболочке нисходящего отдела толстой кишки наблюдались множественные эрозии и хрупкость. По результатам исследований пациентке поставлен диагноз «энтероколит/ВЗК». Терапия проводилась глюкокортикоидами, месаламином и азатиоприном. Ремиссии достигнуть не удалось, впоследствии после нескольких госпитализаций и симптомов токсического колита ребенку потребовалась тотальная колэктомия [38].

K. Nakaya и соавт. (2020) описывают клинический случай болезни Крона у мальчика 2 мес [45]. Ребенок родился доношенным на 41-й нед гестации с массой тела 3210 г. На 62-е сут жизни у ребенка появился стул с примесью крови, далее к 3-му мес жизни отмечалось вялое сосание. На 105-е сут жизни появилось болезненное образование в перианальной области. На фоне диеты с применением смеси на основе гидролизата казеина не отмечалось улучшения состояния. При колоноскопии в возрасте 117 сут жизни выявлены две продольные язвы прямой кишки, очаговое воспаление достигало подслизистого слоя [45]. По мнению авторов, сохраняющееся образование в перианальной области является важным признаком инфантильной формы болезни Крона (отмечается у 65% детей с инфантильной формой) [45].

В еще одном клиническом случае, описанном C. Iida и соавт. (2021), у мальчика 3 мес заболевание дебютировало сохраняющейся диареей, гематохезией, вялым сосанием, отставанием в физическом развитии [46]. До развития заболевания ребенок был здоров, но находился на искусственном вскармливании с рождения. При колоноскопии выявлены язвы и гной в прямой и нисходящей ободочной кишках, связанные с поражением слизистой оболочки от прямой кишки до середины поперечной ободочной. Состояние пациента улучшилось при терапии месаламином и преднизолоном [46].

A.M. Коноваловой и соавт. (2023) (Самарский ГМУ, г. Самара) представлен случай дебюта болезни Крона у ребенка первого года жизни [47]. Ребенок родился доношенным, с рождения до 1 года 4 мес находился на грудном вскармливании, прикорм введен с 10 мес. В возрасте 7 мес появились прожилки крови в стуле, проявления дерматита, педиатром заподозрена аллергия

к белкам коровьего молока, матери ребенка рекомендована безмолочная диета с исключением облигатных аллергенов, ребенку назначены антигистаминные препараты, сорбенты. В динамике симптомы сохранялись. При обследовании исключены кишечная инфекция, пищевая аллергия (общий и специфический IgE отрицательны), целиакия. В возрасте 1 года 10 мес ребенок госпитализирован с жалобами на жидкий стул со слизью и примесью крови до 5 раз в сутки, приступообразные боли в животе, задержку физического развития. При фиброколоноскопии в нисходящей и поперечной ободочной кишках видны язвы округлой формы, с выраженным воспалительным валом, на дне фибрин и грануляции; слизистая оболочка кровоточит при контакте. Заподозрен субтотальный язвенный колит, проводилась терапия месаламином, преднизолоном. Впоследствии при снижении дозы преднизолона вновь появились клинические проявления ВЗК, при повторной госпитализации в НМИЦ здоровья детей (г. Москва) диагноз уточнен (болезнь Крона тонкой и толстой кишок, стенозирующая форма, умеренная активность, непрерывно рецидивирующее течение), проводилась терапия инфликсимабом, далее в возрасте 3 лет потребовалась смена терапии на адалимумаб, в возрасте 4,5 лет вследствие недостаточной эффективности терапия изменена на ведолизумаб. При секвенировании обнаружены редкие патогенные варианты в гетерозиготном состоянии в гене *STAT1* активатора транскрипции 1, ассоциированные с первичным иммунодефицитом и ВЗК [47].

В представленных клинических случаях у детей с ОРН-ВЗК при развитии заболевания сначала предполагалась аллергия к белкам коровьего молока, однако элиминационная диета с применением смеси на основе гидролизата белка коровьего молока была неэффективной [38, 45–47]. Дети родились доношенными и не имели эпизодов НЭК в анамнезе.

РОЛЬ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ В РАЗВИТИИ ВЗК

Ряд исследований посвящен влиянию перинатальных факторов на риск развития ВЗК. По данным систематического обзора L. Xu и соавт. (2017), грудное вскармливание ассоциировано со снижением риска болезни Крона (отношение шансов (ОШ) — 0,71; 95% доверительный интервал (95% ДИ) — 0,59–0,85) и язвенного колита (ОШ — 0,78; 95% ДИ — 0,67–0,91), при этом наименьший риск отмечался при продолжительности грудного вскармливания в течение минимум 12 мес (болезнь Крона: ОШ — 0,20; 95% ДИ — 0,08–0,50; язвенный колит: ОШ — 0,21; 95% ДИ — 0,10–0,43) в сравнении с длительностью 3 или 6 мес [48].

Интересно отметить, что применение 4 и более курсов антибактериальной терапии в первые 6 и 12 мес жизни ассоциировалось с развитием воспалительных заболеваний кишечника у детей в возрасте до 18 лет (ОШ — 6,34; 95% ДИ — 1,68–24,02 и ОШ — 2,91; 95% ДИ — 1,31–6,45 соответственно) [48]. Анализ подгруппы детей с ОРН-ВЗК ($n = 19$) показал увеличение риска ОРН-ВЗК при антибактериальной терапии в первые 6 мес жизни (скорректированное ОШ — 4,56; 95% ДИ — 1,48–14,02, $p = 0,01$) и в первые 12 мес жизни (скорректированное ОШ — 4,54; 95% ДИ — 1,47–14,02, $p = 0,01$), особенно при ≥ 4 курсах терапии [49].

По данным систематического обзора и метаанализа M. Agrawal и соавт. (2021), пренатальное воздействие антибактериальной терапии (ОШ — 1,8; 95% ДИ — 1,2–2,5) и курения табака (ОШ — 1,5; 95% ДИ — 1,2–1,9), а также

перенесенный средний отит в раннем детстве (ОШ — 2,1; 95% ДИ — 1,2–3,6) ассоциировались с развитием ВЗК [50].

По мнению Á.A. Miró-González и соавт. (2023), описавших клинический случай ОРН-ВЗК у 23-месячной пациентки с редким фенотипом язвенного колита и сопутствующим поражением верхних отделов желудочно-кишечного тракта, особое внимание при оценке риска развития ВЗК следует обращать на многократное применение в раннем возрасте нескольких антибиотиков с антианаэробной активностью, таких как метронидазол, амоксициллин/клавуланат и ванкомицин, особенно у пациентов с генетической предрасположенностью к ВЗК [51].

Недоношенность [49, 50] и масса тела при рождении менее 2500 г [49] не являлись значимыми факторами риска ВЗК.

М. Velosa и соавт. (2022) провели анализ пре- и перинатальных факторов риска ВЗК в популяционном исследовании с 50-летним наблюдением жителей Западного Иерусалима, родившихся в 1964–1976 гг., у которых данные анамнеза были зарегистрированы в рамках популяционного перинатального исследования в Иерусалиме (JPS), а также были представлены в базе данных эпидемиологической группы Израильского исследовательского центра ВЗК [eri-IIRN]. Всего было изучено 746 случаев ВЗК и 2043 случая контрольной группы [52]. ВЗК чаще возникали среди семей западного происхождения, чем среди семей ближневосточного и североафриканского происхождения. Низкая масса тела при рождении (< 2500 г) реже отмечалась у пациентов с ВЗК ($n = 34$; 4,6%) по сравнению с контрольной группой ($n = 146$, 7,2%, $p = 0,017$); эта разница по частоте была более выраженной у пациентов с язвенным колитом (2,6%, $p = 0,0017$), чем с болезнью Крона (6,2%, $p = 0,03$). В данном исследовании не выявлено значимого влияния курения матери, грудного вскармливания на риск ВЗК [52].

Данные о взаимосвязи перенесенного НЭК с риском развития ВЗК ограничены, однако три описанных клинических случая болезни Крона у пациентов, перенесших НЭК в периоде новорожденности, связаны именно с хирургической стадией НЭК. У одной девочки с тяжелым течением НЭК (потребовавшим резекции части тонкой и толстой кишок), развилась болезнь Крона с поражением подвздошной кишки в возрасте 10 лет. Течение болезни осложнилось развитием периректального абсцесса/фистулы. У второй пациентки, которая перенесла резекцию части тонкой кишки и находилась на зондовом питании в течение первого года жизни, болезнь Крона с поражением подвздошной кишки развилась в 19 лет [53]. У третьей пациентки болезнь Крона была диагностирована в возрасте 33 лет (однако за 14,7 и 6 лет до постановки диагноза у нее отмечались эпизоды тонкокишечной непроходимости). При колоноскопии выявлены некропотоочащие язвы терминального отдела подвздошной кишки, при гистологическом исследовании — активный илеит. При диагностической лапаротомии вдоль терминального отдела подвздошной кишки были выявлены 3 короткие стриктуры [54].

А.П. Ащеуловой и Л.В. Левчук (2021) (Уральский ГМУ, г. Екатеринбург) представлен клинический случай болезни Крона у ребенка с синдромом короткой кишки, развившимся после хирургической коррекции нейроинтестинальной дисплазии [55]. Ребенок родился доношенным, во время родов перенес асфиксию средней степени тяжести (баллы по шкале APGAR 6 и 8 на 1-й и 5-й мин жизни), в раннем неонатальном периоде получал антибактериальную терапию в течение 3 сут, выписан из родильного дома на 7-е сут жизни. Ребенок до 1,5 мес

жизни находился на грудном вскармливании. На 23-и сут жизни госпитализирован с симптомами энтероколита, подозрением на болезнь Гиршпрунга. Выполнена биопсия тонкой и толстой кишок, выявлена нейроинтестинальная дисплазия кишечника, проведено оперативное лечение (наложение двойной илеостомы). В возрасте 5 мес у ребенка отмечались клинические проявления аллергии к белкам коровьего молока, однако элиминационная диета не соблюдалась. В 8 мес в связи с эвагинацией двойной илеостомы выполнена резекция (10 см), реконструкция илеостомы. В 11 мес выполнено иссечение илеостомы, формирование анастомоза. В динамике отмечались метеоризм, нарушение отхождения стула, разжиженный стул в ночное время. В возрасте 3,5 лет при обследовании во время госпитализации отмечены повышенные уровни IgE к белкам коровьего молока и куриного яйца; при ирригографии и фиброколоноскопии выявлен мегаколон. В динамике отмечалось нерегулярное отхождение стула, в возрасте 4 лет выполнена тотальная колэктомия, сформирован илеоректоанастомоз. После выписки рекомендации по питанию ребенка полужелудочной смесью не выполнялись. В возрасте 4 лет 7 мес ребенок госпитализирован в связи с сохраняющейся субфебрильной лихорадкой (отсутствие эффекта от терапии ибупрофеном), при поступлении отмечались тяжелая белково-энергетическая недостаточность, анемия тяжелой степени, лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, выраженный метеоризм, разжиженный обильный стул до 4–5 раз в сутки. После стабилизации состояния при эндоскопическом исследовании тонкой кишки обнаружены множественные язвенные дефекты, диагностирована болезнь Крона тонкой кишки; проводилась терапия метилпреднизолоном, месалазином [55].

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ НЭК И ВЗК

С развитием НЭК может ассоциироваться наличие однонуклеотидных полиморфизмов / замены аминокислот в генах *MD2* (C-1625G); *SIGIRR* (p.Y168X), *SIGIRR* (p.S80Y); *NOD2* (G908R), *NOD2* (R702W), *NOD2* (1007fs) (наличие одного варианта полиморфизма *NOD2* не ассоциировано с НЭК, риск есть только при наличии более двух вариантов *NOD2*); *MBL2* (–221G>C); *MBL2* (–221G>C); *NFKB1* (–24519delATTG); *IL6* (g.4880C>G); *VEGF* (C-2578A); *eNOS* (894G>T), *eNOS* (–786T>C); *HBEGF* (140338940G>T); *HBEGF* (140338940G>T) [56]. Минорные аллели в кластере однонуклеотидных полиморфизмов, охватывающем 43 тысячи пар нуклеотидов участка длинного плеча 8-й хромосомы (8q23.3), ассоциировали с повышенным риском хирургического НЭК (ОШ — 4,72; 95% ДИ — 2,51–8,88). Данный кластер, названный NECRISK region, находится в межгенной области между генами *CSMD3* и *TRPS1* [57].

É. Tremblay и соавт. (2016) провели анализ высокопроизводительного секвенирования мПНК образцов подвздошной кишки, полученных от недоношенных новорожденных при хирургическом лечении НЭК [58]. Биологическими путями, измененными при НЭК, являлись пути, кодирующие иммунные функции, такие как передача сигналов Т- и В-клеток, развитие В-клеток и созревание дендритных клеток, диапедез и роль рецепторов распознавания образов бактерий и вирусов. Выявлена повышенная экспрессия *CXCL8/IL8*; *LCN2*, кодирующего нейтрофильную желатиназу липокалин/липокалин-2; *TFF3*. Авторы сравнили полученные результаты с доступными данными взрослых пациентов с болезнью Крона: более 60% значимых путей, выявленных при НЭК, также были выявлены при болезни Крона (пути, связанные

с нарушением физиологии В-клеток, нарушением адаптивного и врожденного иммунитета, нарушением ответа на инфекцию, изменением восприимчивости к бактериальной инфекции) [59].

Дети с младенческим ВЗК имеют особенно высокий риск первичных иммунодефицитных состояний, у детей с ОРН-ВЗК целесообразно предполагать моногенные дефекты, обуславливающие фоновый иммунодефицит [60]. Моногенные варианты ОРН-ВЗК можно разделить на 5 групп: связанные с дефектами эпителиального барьера; фагоцитарными дефектами; дефектами Т- и В-клеток; Т-регуляторными клетками и передачей сигналов; гипер- и аутовоспалительными состояниями [60]. Моногенные дефекты при ВЗК ассоциированы со снижением барьерных функций кишечного эпителия и бактериального клиренса, склонностью к неконтролируемому воспалению и аутоиммунному воспалению вследствие усиления активации Т- и В-лимфоцитов, а также нарушения контроля и иммунологической регуляции через регуляторные Т-клетки и IL-10 [59].

По данным исследования, проведенного в РДКБ РНИМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва, в когорте из 135 детей с ОРН-ВЗК моногенное ВЗК-подобное заболевание (первичный иммунодефицит) было верифицировано у 9 (6,7%) детей [39]. По данным анализа иммунологического статуса у детей с ВЗК в возрасте до 5 лет (Клиника СПбГПМУ, г. Санкт-Петербург), при болезни Крона ($n = 19$) отмечено снижение уровней НК-клеток у 58% детей, нарушение фагоцитоза — у 100%, повышение уровней IL-10 — у 16%; при язвенном колите ($n = 2$) не отмечалось снижения НК-клеток и параметров фагоцитоза [61].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, хотя данные о взаимосвязи перенесенного НЭК с развитием ВЗК ограничены, необходимо иметь настороженность в отношении ОРН-ВЗК у детей:

- перенесших хирургическое лечение НЭК в периоде новорожденности;
- имеющих рецидивирующее течение НЭК, плохо поддающееся консервативной терапии;
- новорожденных с подозрением на аллергию к белкам коровьего молока и отсутствием эффективности элиминационной диеты;
- с сохраняющейся примесью крови в стуле, длительной диареей, несмотря на проводимую терапию;
- имеющих образования в перианальной области.

Кроме того, необходимо учитывать другие особенности перинатального периода (воздействие антибактериальной терапии пренатально, а также применение нескольких курсов антибактериальной терапии в течение первого года жизни; воздействие курения пренатально; искусственное вскармливание).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ВКЛАД АВТОРОВ

А.В. Каплина — концепция статьи, анализ данных, обсуждение, написание.

Н.А. Петрова — анализ данных, участие в обсуждении, редактирование.

Т.М. Первунина — анализ данных, участие в обсуждении, редактирование.

А.И. Хавкин — концепция статьи, анализ данных, обсуждение, написание.

А.Н. Сурков — участие в обсуждении, редактирование.

Л.И. Назаренко — участие в обсуждении, редактирование.

С.Д. Гетманов — участие в обсуждении, редактирование.

С.И. Ситкин — концепция статьи, анализ данных, обсуждение, написание.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Aleksandra V. Kaplina — manuscript concept, data analysis, writing.

Nataliya A. Petrova — data analysis, discussion, manuscript editing.

Tatiana M. Pervunina — data analysis, discussion, manuscript editing.

Anatoly I. Khavkin — manuscript concept, data analysis, writing.

Andrey N. Surkov — discussion, editing.

Lyudmila I. Nazarenko — discussion, editing.

Stanislav D. Getmanov — discussion, editing.

Stanislav I. Sitkin — manuscript concept, data analysis, writing.

ORCID

А.В. Каплина

<https://orcid.org/0000-0001-6939-6961>

Н.А. Петрова

<https://orcid.org/0000-0002-0479-0850>

Т.М. Первунина

<https://orcid.org/0000-0001-9948-7303>

А.И. Хавкин

<https://orcid.org/0000-0001-7308-7280>

А.Н. Сурков

<https://orcid.org/0000-0002-3697-4283>

Л.И. Назаренко

<https://orcid.org/0009-0000-1480-6564>

С.Д. Гетманов

<https://orcid.org/0009-0004-1751-1293>

С.И. Ситкин

<https://orcid.org/0000-0003-0331-0963>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Niño DF, Sodhi CP, Hackam DJ. Necrotizing enterocolitis: new insights into pathogenesis and mechanisms. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13(10):590–600. doi: <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2016.119>
2. Gingles JG, Butki N. Necrotizing Enterocolitis. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.

3. Alsaied A, Islam N, Thalib L. Global incidence of Necrotizing Enterocolitis: a systematic review and Meta-analysis. *BMC Pediatr*. 2020;20(1):344. doi: <https://doi.org/10.1186/s12887-020-02231-5>
4. Zozaya C, García González I, Avila-Alvarez A, et al. Incidence, Treatment, and Outcome Trends of Necrotizing Enterocolitis

- in Preterm Infants: A Multicenter Cohort Study. *Front Pediatr*. 2020;8:188. doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00188>
5. Ouahed J, Spencer E, Kotlarz D, et al. Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease: A Clinical Approach With a Focus on the Role of Genetics and Underlying Immune Deficiencies. *Inflamm Bowel Dis*. 2020;26(6):820–842. doi: <https://doi.org/10.1093/ibd/izz259>.
 6. Uhlig HH, Schwerdt T, Koletzko S, et al. The diagnostic approach to monogenic very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2014;147(5):990–1007.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.07.023>
 7. Kuenzig ME, Fung SG, Marderfeld L, et al. Twenty-first Century Trends in the Global Epidemiology of Pediatric-Onset Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review. *Gastroenterology*. 2022;162(4):1147–1159.e4. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.12.282>
 8. Корниенко Е.А. Воспалительные заболевания кишечника у детей. — М.: Прима Принт; 2019. [Kornienko EA. *Vospalitel'nyye zabolevaniya kishechnika u detey*. Moscow: Prima Print; 2019. (In Russ).]
 9. Шапкина О.А., Федулова Э.Н., Лаврова А.Е., Шабунина Е.И. Научно-практические аспекты эпидемиологических исследований воспалительных заболеваний кишечника у детей Приволжского Федерального округа // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2016. — Т. 95. — № 6. — С. 50–55. [Shapkina OA, Fedulova EN, Lavrova AE, Shabunina EI. Scientific and practical aspects of epidemiological studies of inflammatory bowel diseases in children living in Volga Federal District. *Pediatrics. Journal n.a. G.N. Speransky*. 2016;95(6):50–55. (In Russ).]
 10. Белоусова Е.А., Шельгин Ю.А., Ачкасов С.И. и др. Клинико-демографические характеристики и лечебные подходы у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (болезнь Крона, язвенный колит) в РФ. Первые результаты анализа Национального Регистра // *Колoproктология*. — 2023. — Т. 22. — № 1. — С. 65–82. — doi: <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-65-82> [Belousova EA, Shelygin YA, Achkasov SI, et al. Clinical and Demographic Features and Treatment Approaches for Inflammatory Bowel Diseases (Crohn's Disease, Ulcerative Colitis) in the Russia. The Primary Results of the Analysis of the National Register. *Koloproktologia*. 2023;22(1):65–82. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-65-82>]
 11. Cannioto Z, Berti I, Martelossi S, et al. IBD and IBD mimicking enterocolitis in children younger than 2 years of age. *Eur J Pediatr*. 2009;168(2):149–155. doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-008-0721-2>
 12. Parente P, Pastore M, Grillo F, et al. Very Early Onset-IBD: evidence for the need of a multidisciplinary approach. *Pathologica*. 2022;114(1):3–11. doi: <https://doi.org/10.32074/1591-951X-336>
 13. Underwood MA. Paneth cells and necrotizing enterocolitis. *Gut Microbes*. 2012;3(6):562–565. doi: <https://doi.org/10.4161/gmic.21738>
 14. Demers-Mathieu V. The immature intestinal epithelial cells in preterm infants play a role in the necrotizing enterocolitis pathogenesis: A review. *Health Sciences Review*. 2022;4:100033. doi: <https://doi.org/10.1016/j.hsr.2022.100033>
 15. Leaphart CL, Cavallo J, Gribar SC, et al. A critical role for TLR4 in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis by modulating intestinal injury and repair. *J Immunol*. 2007;179(7):4808–4820. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.179.7.4808>
 16. Gribar SC, Sodhi CP, Richardson WM, et al. Reciprocal expression and signaling of TLR4 and TLR9 in the pathogenesis and treatment of necrotizing enterocolitis. *J Immunol*. 2009;182(1):636–646. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.182.1.636>
 17. Sodhi CP, Shi XH, Richardson WM, et al. Toll-like receptor-4 inhibits enterocyte proliferation via impaired beta-catenin signaling in necrotizing enterocolitis. *Gastroenterology*. 2010;138(1):185–196. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.09.045>
 18. Hackam DJ, Sodhi CP. Toll-Like Receptor-Mediated Intestinal Inflammatory Imbalance in the Pathogenesis of Necrotizing Enterocolitis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2018;6(2):229–238.e1. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2018.04.001>
 19. Good M, Sodhi CP, Yamaguchi Y, et al. The human milk oligosaccharide 2'-fucosyllactose attenuates the severity of experimental necrotizing enterocolitis by enhancing mesenteric perfusion in the neonatal intestine. *Br J Nutr*. 2016;116(7):1175–1187. doi: <https://doi.org/10.1017/S0007114516002944>
 20. Neal MD, Sodhi CP, Dyer M, et al. A critical role for TLR4 induction of autophagy in the regulation of enterocyte migration and the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *J Immunol*. 2013;190(7):3541–3551. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1202264>
 21. Sodhi CP, Wipf P, Yamaguchi Y, et al. The human milk oligosaccharides 2'-fucosyllactose and 6'-sialyllactose protect against the development of necrotizing enterocolitis by inhibiting toll-like receptor 4 signaling. *Pediatr Res*. 2021;89(1):91–101. doi: <https://doi.org/10.1038/s41390-020-0852-3>
 22. Cai X, Golubkova A, Hunter CJ. Advances in our understanding of the molecular pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *BMC Pediatr*. 2022;22(1):225. doi: <https://doi.org/10.1186/s12887-022-03277-3>
 23. Xia X, Wang D, Yu L, et al. Activated M1 macrophages suppress c-kit expression via TNF- α -mediated upregulation of miR-222 in Neonatal Necrotizing Enterocolitis. *Inflamm Res*. 2021;70(3):343–358. doi: <https://doi.org/10.1007/s00011-021-01441-6>
 24. Schreurs RRCE, Baumdick ME, Sagebiel AF, et al. Human Fetal TNF- α -Cytokine-Producing CD4+ Effector Memory T Cells Promote Intestinal Development and Mediate Inflammation Early in Life. *Immunity*. 2019;50(2):462–476.e8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.12.010>
 25. Pang Y, Du X, Xu X, et al. Impairment of regulatory T cells in patients with neonatal necrotizing enterocolitis. *Int Immunopharmacol*. 2018;63:19–25. doi: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2018.07.029>
 26. Weitkamp JH, Koyama T, Rock MT, et al. Necrotizing enterocolitis is characterised by disrupted immune regulation and diminished mucosal regulatory (FOXP3)/effector (CD4, CD8) T cell ratios. *Gut*. 2013;62(1):73–82. doi: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-301551>
 27. Gephart SM, Gordon PV, Penn AH, et al. Changing the paradigm of defining, detecting, and diagnosing NEC: Perspectives on Bell's stages and biomarkers for NEC. *Semin Pediatr Surg*. 2018;27(1):3–10. doi: <https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2017.11.002>
 28. Patel RM, Ferguson J, McElroy SJ, et al. Defining necrotizing enterocolitis: current difficulties and future opportunities. *Pediatr Res*. 2020;88(Suppl 1):10–15. doi: <https://doi.org/10.1038/s41390-020-1074-4>
 29. Gordon PV, Swanson JR, MacQueen BC, Christensen RD. A critical question for NEC researchers: Can we create a consensus definition of NEC that facilitates research progress? *Semin Perinatol*. 2017;41(1):7–14. doi: <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2016.09.013>
 30. Khashu M, Dame C, Lavoie PM, et al. Current Understanding of Transfusion-associated Necrotizing Enterocolitis: Review of Clinical and Experimental Studies and a Call for More Definitive Evidence. *Newborn (Clarksville)*. 2022;1(1):201–208. doi: <https://doi.org/10.5005/jp-journals-11002-0005>
 31. Nakib G, Sajwani S, Abusalah Z, et al. Recurrent supraventricular tachycardia and necrotizing enterocolitis: A causative role or a simple association? A case report and literature review. *Pediatr Rep*. 2018;10(3):7636. doi: <https://doi.org/10.4081/pr.2018.7636>
 32. Mecarini F, Comitini F, Bardanzellu F, et al. Neonatal supraventricular tachycardia and necrotizing enterocolitis: case report and literature review. *Ital J Pediatr*. 2020;46(1):117. doi: <https://doi.org/10.1186/s13052-020-00876-7>
 33. Fisher JG, Bairdain S, Sparks EA, et al. Serious congenital heart disease and necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates. *J Am Coll Surg*. 2015;220(6):1018–1026.e14. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2014.11.026>
 34. Siano E, Lauriti G, Ceccanti S, Zani A. Cardiogenic Necrotizing Enterocolitis: A Clinically Distinct Entity from Classical Necrotizing Enterocolitis. *Eur J Pediatr Surg*. 2019;29(1):14–22. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0038-1668144>
 35. Дорофеева Е.И., Подуровская Ю.Л., Буров А.А. и др. *Диагностика и консервативное лечение новорожденных с некротизирующим энтероколитом: клинические рекомендации*. 2014. [Dorofeeva EI, Podurovskaya YuL, Burov AA, et al. *Diagnostika i konservativnoye lecheniye novorozhdennykh s nekrotiziruyushchim enterokolitom*: Clinical guidelines. 2014. (In Russ).] Доступно по: https://neonatology.pro/wp-content/uploads/2014/08/Protokol_NEC_2014.pdf. Ссылка активна на 17 июня 2024.

36. Kappelman MD, Grand RJ. Does inflammatory bowel disease develop in infants? *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14(Suppl 2):S6–S8. doi: <https://doi.org/10.1002/ibd.20544>
37. Feldens L, Souza JCK, Fraga JC. There is an association between disease location and gestational age at birth in newborns submitted to surgery due to necrotizing enterocolitis. *J Pediatr (Rio J)*. 2018;94(3):320–324. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jped.2017.06.010>
38. Ebrahimi S MS, Khademi G MD, Jafari SA MD, et al. Neonatal Presentation of Unremitting Inflammatory Bowel Disease. *Iran J Med Sci*. 2018;43(3):328–331.
39. Шумилов П.В., Щиголева А.Е. Особенности воспалительных заболеваний кишечника с очень ранним началом: опыт федерального педиатрического центра // *Вопросы детской диетологии*. — 2021. — Т. 19. — № 3. — С. 5–13. — doi: <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2021-3-5-13> [Shumilov PV, Shchigoleva AE. Features of very early-onset inflammatory bowel disease: the experience of the Federal Pediatric Center. *Pediatric Nutrition*. 2021;19(3):5–13. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2021-3-5-13>]
40. Щиголева А.Е. Воспалительные заболевания кишечника с очень ранним началом у детей: особенности диагностики и лечения: дис. ... канд. мед. наук. — М.; 2020. [Shchigoleva AE. *Vospalitel'nye zabolevaniya kishechnika s ochen' rannim nachalom u detei: osobennosti diagnostiki i lecheniya*. [dissertation]. Moscow; 2020. (In Russ).]
41. Яблокова Е.А., Джабарова А.К., Лохматов М.М. и др. Внекишечные проявления воспалительных заболеваний кишечника у детей // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2023. — Т. 209. — № 1. — С. 165–177. — doi: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-209-1-165-177> [Yablokova EA, Dzhabarova AK, Lokhmatov MM, et al. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel diseases in children, a modern view of the problem. *Exp Clin Gastroenterol*. 2023;209(1):165–177. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-209-1-165-177>]
42. Kaplina A, Kononova S, Zaikova E, et al. Necrotizing Enterocolitis: The Role of Hypoxia, Gut Microbiome, and Microbial Metabolites. *Int J Mol Sci*. 2023;24(3):2471. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms24032471>
43. Conrad MA, Bittinger K, Ren Y, et al. The intestinal microbiome of inflammatory bowel disease across the pediatric age range. *Gut Microbes*. 2024;16(1):2317932. doi: <https://doi.org/10.1080/19490976.2024.2317932>
44. Каплина А.В., Азаров Д.В., Петрова Н.А. и др. Особенности микробиома кишечника при некротизирующем энтероколите у недоношенных новорожденных и доношенных новорожденных с врожденными пороками сердца по данным метагеномного секвенирования // *Вопросы практической педиатрии*. — 2023. — Т. 18. — № 6. — С. 68–83. — doi: <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2023-6-68-83> [Kaplina AV, Azarov DV, Petrova NA, et al. Features of intestinal microbiome in necrotizing enterocolitis in preterm neonates and full-term neonates with congenital heart disease based on metagenomic sequencing. *Voprosy prakticheskoi pediatrii = Clinical Practice in Pediatrics*. 2023;18(6):68–83. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2023-6-68-83>]
45. Nakaya K, Iinuma Y, Hirayama Y, et al. A Case of a Two-Month-Old Boy Diagnosed with Infantile Crohn's Disease Based on an Atypical Perianal Lesion. *Case Rep Pediatr*. 2020;2020:8832856. doi: <https://doi.org/10.1155/2020/8832856>
46. Iida C, Tatsumi A, Fujino H, et al. Infantile Inflammatory Bowel Disease in a Three-Month-Old-Boy. *Cureus*. 2021;13(1):e12743. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.12743>
47. Коновалова А.М., Печкуров Д.В., Тяжева А.А. Хроническая диарея как симптом дебюта болезни Крона у ребенка первого года жизни: клинический случай // *Вопросы современной педиатрии*. — 2023. — Т. 22. — № 1. — С. 68–72. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i1.2518> [Konovalova AM, Pechkurov DV, Tyazheva AA. Chronic Diarrhea as a Debut Manifestation of Crohn's Disease in Infant: Clinical Case. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2023;22(1):68–72. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i1.2518>]
48. Xu L, Lochhead P, Ko Y, et al. Systematic review with meta-analysis: breastfeeding and the risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(9):780–789. doi: <https://doi.org/10.1111/apt.14291>
49. Canova C, Ludvigsson JF, Di Domenicantonio R, et al. Perinatal and Antibiotic Exposures and the Risk of Developing Childhood-Onset Inflammatory Bowel Disease: A Nested Case-Control Study Based on a Population-Based Birth Cohort. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(7):2409. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph17072409>
50. Agrawal M, Sabino J, Frias-Gomes C, et al. Early life exposures and the risk of inflammatory bowel disease: Systematic review and meta-analyses. *EClinicalMedicine*. 2021;36:100884. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eclim.2021.100884>
51. Miró-González AA, Maldonado-Chaar SM, Zambrana-Valenzuela R, et al. Development of Very-Early-Onset Inflammatory Bowel Disease After Multiple Early-Life Antibiotic Exposures: A Case Report and Literature Review. *Cureus*. 2023;15(1):e33813. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.33813>
52. Velosa M, Hochner H, Yerushalmi B, et al. Pre- and Perinatal Factors Predicting Inflammatory Bowel Disease: A Population-Based Study with Fifty Years of Follow-Up. *J Crohns Colitis*. 2022;16(9):1397–1404. doi: <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjac043>
53. Kozuch P. Two Cases of Crohn's Disease in the Setting of past Necrotizing Enterocolitis: 943. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:S370–S371.
54. Carnell C, McHugh J, Lincango E, Holubar S. S18 Crohn's Jejunoileitis in an Adult Patient With Prior Enterectomy After Necrotizing Enterocolitis: A Case Mandating Bowel Preserving Surgery. *Am J Gastroenterol*. 2022;117(1):S5. doi: <https://doi.org/10.14309/01.ajg.0000897580.29305.ab>
55. Ащеулова А.П., Левчук Л.В. Случай болезни Крона у ребенка с синдромом короткой кишки после хирургической коррекции нейроинтестинальной дисплазии // *Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения: материалы VI Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов*. — Екатеринбург: Изд-во УГМУ; 2021. — С. 271–276. [Ashcheulova AP, Levchuk LV. Sluchai bolezni Krona u rebenka s sindromom korotkoi kishki posle khirurgicheskoi korrektsii neiointestinal'noi displazii. *Aktual'nye voprosy sovremennoi meditsinskoi nauki i zdrazvookhraneniya: Proceedings of the VI International Scientific and Practical Conference of Young Scientists and Students*. Ekaterinburg: Publishing House Ural State Medical University; 2021. pp. 271–276. (In Russ).]
56. Cuna A, George L, Sampath V. Genetic predisposition to necrotizing enterocolitis in premature infants: Current knowledge, challenges, and future directions. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2018;23(6):387–393. doi: <https://doi.org/10.1016/j.siny.2018.08.006>
57. Jilling T, Ambalavanan N, Cotten CM, et al. Surgical necrotizing enterocolitis in extremely premature neonates is associated with genetic variations in an intergenic region of chromosome 8. *Pediatr Res*. 2018;83(5):943–953. doi: <https://doi.org/10.1038/pr.2018.33>
58. Tremblay É, Thibault MP, Ferretti E, et al. Gene expression profiling in necrotizing enterocolitis reveals pathways common to those reported in Crohn's disease. *BMC Med Genomics*. 2016;9:6. doi: <https://doi.org/10.1186/s12920-016-0166-9>
59. Корниенко Е.А., Крупина А.Н., Габрусская Т.В., Калинина Н.М. Воспалительные заболевания кишечника с очень ранним началом // *Альманах клинической медицины*. — 2016. — Т. 44. — № 6. — С. 719–733. — doi: <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2016-44-6-719-733> [Kornienko EA, Krupina AN, Gabrusskaya TV, Kalinina NM. Inflammatory bowel disease with a very early onset. *Almanac of Clinical Medicine*. 2016;44(6):719–733. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2016-44-6-719-733>]
60. Zheng HB, de la Morena MT, Suskind DL. The Growing Need to Understand Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease. *Front Immunol*. 2021;12:675186. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.675186>
61. Корниенко Е.А., Крупина А.Н., Калинина Н.М., Бычкова Н.В. Особенности иммунологического статуса у детей с воспалительными заболеваниями кишечника // *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. — 2018. — № 2. — С. 73–73b. [Kornienko EA, Krupina AN, Kalinina NM, Bychkova NV. Osobennosti immunologicheskogo statusa u detey s vospalitel'nyimi zabolevaniyami kishechnika. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga*. 2018;(2):73–73b. (In Russ).]

И.А. Беляева^{1, 2, 3}, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2}, Е.П. Бомбардинова¹, Т.В. Турти^{1, 2, 4},
Р.А. Шукенбаева²

¹ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация

² РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Пироговский Университет), Москва, Российская Федерация

³ Морозовская ДГКБ, Москва, Российская Федерация

⁴ НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента, Москва, Российская Федерация

Последствия антибиотикотерапии в перинатальном периоде для кишечной микробиоты ребенка раннего возраста

Контактная информация:

Беляева Ирина Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор Российской академии наук, заведующая отделом прекоцепционной, антенатальной и неонатальной медицины НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки России, профессор кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФGAOU ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Пироговский Университет) Минздрава России, врач-неонатолог ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница» ДЗМ

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, стр. 1, e-mail: irinaneo@mail.ru

Статья поступила: 21.08.2024, принята к печати: 16.12.2024

447

В обзоре литературы приводятся сведения о последствиях антибиотикотерапии (АБТ), воздействию которой ребенок подвергается в перинатальном периоде, в отношении формирования важнейшей системы организма — кишечной микробиоты. Представлены основные характеристики повреждения микробиоты кишечника младенцев при разном времени экспозиции и объеме АБТ, а также особенности влияния антибиотиков на становление кишечной микробиоты у доношенных и недоношенных детей. Изложены современные данные о формировании резистомы патобионтов и симбионтов в составе микробиоты кишечника в диаде «мать – дитя» и возможности вертикальной (от матери к ребенку) и горизонтальной (между микроорганизмами) передачи генов антибиотикорезистентности. Охарактеризованы основные стратегии минимизации негативных последствий перинатальной АБТ.

Ключевые слова: перинатальный период, новорожденные, антибиотики, кишечная микробиота, резистом, грудное вскармливание, пробиотики

Для цитирования: Беляева И.А., Намазова-Баранова Л.С., Бомбардинова Е.П., Турти Т.В., Шукенбаева Р.А. Последствия антибиотикотерапии в перинатальном периоде для кишечной микробиоты ребенка раннего возраста. Вопросы современной педиатрии. 2024;23(6):447–455. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i6.2822>

Irina A. Belyaeva^{1, 2, 3}, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2}, Elena P. Bombardirova¹, Tatiana V. Turti^{1, 2, 4},
Regina A. Shukenbayeva²

¹ Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

³ Morozovskaya Children's City Hospital, Moscow, Russian Federation

⁴ Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management, Moscow, Russian Federation

Outcomes of Antibiotic Therapy During Perinatal Period for the Early Age Child's Intestinal Microbiota

This literature review provides data on antibiotic therapy (AT) consequences that child may be exposed during the perinatal period considering the development of the most crucial body system — intestinal microbiota. The main characteristics of the intestinal microbiota disturbance in infants due to various AT exposure time and volume are presented. Moreover, antibiotics' effects on the intestinal microbiota development in full-term and premature babies are covered. Modern data on the development of pathobionts and symbionts resistome within intestinal microbiota in «mother-child» complex and variants of vertical (from mother to child) and horizontal (between microorganisms) transmission of antibiotic resistance genes are presented. The major strategies for minimizing the negative consequences of perinatal AT are described.

Keywords: perinatal period, newborns, antibiotics, intestinal microbiota, resistome, breast feeding, probiotics

For citation: Belyaeva Irina A., Namazova-Baranova Leyla S., Bombardirova Elena P., Turti Tatiana V., Shukenbayeva Regina A. Outcomes of Antibiotic Therapy During Perinatal Period for the Early Age Child's Intestinal Microbiota. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2024;23(6):447–455. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i6.2822>

АНТИБИОТИКИ: РЕВОЛЮЦИЯ В ЛЕЧЕНИИ ИНФЕКЦИЙ, РАСПРОСТРАНЕНИЕ, ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Первый природный антибиотик — пенициллин — был выделен из плесневого гриба *Penicillium notatum*, после того как 3 сентября 1928 г. британский микробиолог Александр Флеминг заметил, что случайно попавшая в чашку с культурой стафилококка плесень уничтожила почти все его колонии. Флемингу удалось выделить из плесневого гриба антибактериальное вещество, которое он назвал пенициллином [1]. За открытие, извлечение, очистку и экспериментальное исследование пенициллина (результаты опубликованы в 1940 г. [2]) А. Флеминг, Г. Флори и Э. Чейн в 1945 г. были удостоены Нобелевской премии. В нашей стране пенициллин был создан с использованием штамма *Penicillium crustosum* в 1942 г. группой исследователей под руководством микробиолога и эпидемиолога З.В. Ермольевой [3]. Интересно, однако, что вещество, идентичное тетрациклину, обнаружено в костях людей, живших еще в IV–VI вв. до н.э. [4].

Широкое использование антибиотиков в клинической практике начиная с 50-х гг. XX в. привело к революции в борьбе с инфекционно-воспалительными заболеваниями. Более того, уже в 50–70-х гг. XX в. были открыты все основные классы антибиотиков, известные нам сегодня; в последующем происходила преимущественно модификация уже существующих препаратов [5, 6]. Хотя новые научные технологии дали надежду человечеству на открытие новых антибиотиков [7], в последние годы на различных этапах разработки находится лишь несколько таких молекул [8–10]. Тем не менее, антибиотики остаются одними из наиболее часто используемых лекарственных средств, в том числе у детей раннего возраста. Так, по некоторым данным (Канада), системную антибиотикотерапию (АБТ) получали более 30% младенцев [11]. В странах с низким и средним уровнями доходов населения (данные 8 стран) в течение первых 5 лет жизни при установлении диагноза респираторного заболевания антибиотики получают в среднем около 80%, а при установлении диагноза диареи — около 50% детей [12]. Причем темпы увеличения суточных доз антибиотиков в таких странах выше, чем в промышленно развитых странах, хотя количество назначаемых препаратов все еще ниже [13].

АБТ сопровождается побочными эффектами, среди которых особое внимание всегда уделяли изучению токсических и аллергических реакций, а также относительно редких жизнеугрожающих событий (анафилактический шок, синдром Стивена – Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, или синдром Лайелла, отек Квинке). По данным систематического обзора, распространенность аллергических реакций на антибиотики варьирует в диапазоне от 5 до 35% у взрослых пациентов и составляет около 5% у детей (минимальная у детей в возрасте до 5 лет) [14]. При этом аллергические реакции типа I чаще всего возникают при использовании пенициллина [14]. Следует, однако, отметить, что при проверке сообщений об аллергии на пенициллин у взрослых в 90% случаев эта информация не была подтверждена [14].

В последние десятилетия все больше внимания уделяют негативному влиянию антибиотиков на микробиоту человека, в том числе на ранних этапах онтогенеза. Так, установлено негативное влияние АБТ (снижение бактериального разнообразия и уровня микробов-симбионтов) на формирование микробиоты кожи [15] и кишечника младенцев [16, 17]. Кроме того, отмечено, что проблема

защиты микробиоты в процессе ее становления у детей от негативного влияния АБТ тесно связана с формированием резистомы (совокупности генов устойчивости к антибиотикам в микробиоте кишечника [17]) как индигенных, так и условно-патогенных микроорганизмов [18]. В этом же ключе изучается роль мобилома — совокупности мобильных генетических элементов (плазмиды, интегроны, бактериофаги и транспозируемые элементы), способных перемещаться внутри геномов микроорганизмов или между ними [19, 20].

ОНТОГЕНЕЗ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ. УЧАСТИЕ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ В ФОРМИРОВАНИИ ИММУННОЙ ЗАЩИТЫ ОРГАНИЗМА

Микробиоценоз человека — это фактор адаптации организма к меняющимся условиям окружающей среды. Онтогенез кишечной микробиоты у здорового ребенка включает последовательную этапную сукцессию — изменение относительной или абсолютной численности одного или нескольких микроорганизмов в микробном сообществе [21, 22]. Особенно важен состав микробиоты в первые 1000 сут жизни ребенка, поскольку именно в это время формируется иммунный фенотип, ответственный за восприимчивость к иммуноопосредованным заболеваниям [23].

Предполагается, что влияние микробиоты матери на становление микробиоты и иммунитета будущего ребенка происходит уже внутриутробно [24]. Известно, например, что при достаточном уровне контаминации влагалища матери лактобациллами в пуповинной крови новорожденных отмечается более высокая экспрессия CD45RO (маркер зрелых CD4⁺ Т-клеток), чем у новорожденных, кишечная микробиота матерей которых не содержала лактобацилл [25]. Вместе с тем, не вызывает сомнений тот факт, что стартовая колонизация кишечника новорожденного происходит преимущественно в интранатальном периоде при участии главным образом микроорганизмов микробиоты влагалища матери [25]. Однако после вагинальных родов для микробиоты кишечника здоровых доношенных новорожденных характерно низкое разнообразие микроорганизмов [26, 27]. Ее состав в следующие несколько недель жизни претерпевает значительные изменения в связи с вскармливанием материнским молоком. В результате формируется микробиота, состоящая в основном из энтеробактерий (35%), микроорганизмов группы *Bacteroides fragilis* (23%), энтерококков (18%), стафилококков (13%) и бифидобактерий (9%) [28]. В целом в течение первых недель жизни в кишечной микробиоте младенца преобладают факультативные анаэробы, однако в последующем доминируют облигатные анаэробы, в частности бифидобактерии, *B. fragilis*, *Clostridium coccoides* и *C. leptum* [28]. В постнатальном периоде индивидуальные особенности кишечной микробиоты определяются не только особенностями стартового вскармливания, но и способом родоразрешения, гестационным возрастом новорожденного и приемом антибиотиков [29, 30]. Установлено, например, что антибиотики изменяют траекторию формирования микробиоты, способны замедлять обычную смену микроорганизмов и даже вызывать регресс микробиоты [30, 31].

Важной функцией кишечной микробиоты в течение первого года жизни ребенка является участие в становлении иммунной системы [32–34]. В частности, показано, что некоторые индигенные микроорганизмы, и прежде всего бифидобактерии с генами, ответственными за утилизацию

олигосахаридов грудного молока, участвуют в формировании популяции кишечных Т-хелперов [34]. Соответственно, нарушения формирования микробиоты в этом возрасте ведут к потенциально негативным изменениям иммунной системы. Показано, например, что у новорожденных с кишечным дисбиозом (низкое разнообразие микроорганизмов, преобладание микроорганизмов класса *Bacilli* или *Gammaproteobacteria*) уже в возрасте 3 мес выявляется популяция активированных Т-клеток [35].

**АНТЕ-, ИНТРА- И РАННЯЯ ПОСТНАТАЛЬНАЯ
АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ: БЛИЖАЙШЕЕ
И ОТСРОЧЕННОЕ ВЛИЯНИЕ НА МИКРОБИОТУ
КИШЕЧНИКА И ЗДОРОВЬЕ РЕБЕНКА.
ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ
АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ НА ДОНОШЕННЫХ
И НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ**

АБТ беременных женщин может быть проведена с профилактической или лечебной целью. Профилактическое назначение антибиотиков показано при выделении из цервикального канала беременной в сроке 35–37 нед гестации стрептококка группы В (*Streptococcus agalactiae*) [36]. Как известно, эта бактерия может бессимптомно колонизировать влагалище и желудочно-кишечный тракт беременной женщины [37] и при этом быть причиной преждевременного прерывания беременности и развития у новорожденного тяжелой внутриутробной бактериальной инфекции — раннего неонатального сепсиса [37, 38]. В целом в экономически развитых странах почти 30% беременных женщин получают антибиотики хотя бы один раз на протяжении беременности [11]. В настоящее время отсутствуют клинические данные об изолированном влиянии антенатальной АБТ на кишечную микробиоту ребенка.

Для профилактики вертикальной передачи *S. agalactiae* от матери к ребенку применяется интранатальная АБТ [37, 39]. Внедрение последней в странах с высоким уровнем доходов населения привело к существенному снижению заболеваемости ранним неонатальным сепсисом (до 0,3–1 случая на 1000 живорождений) [40]. Интранатально антибиотик показан также и роженицам при оперативном родоразрешении [41]. Вместе с тем, интранатальная АБТ оказывает негативное влияние на кишечную микробиоту младенца. Так, по данным проспективного когортного исследования, интранатальное применение антибиотиков у беременных, особенно при использовании двух и более препаратов разных классов, связано с более низким разнообразием кишечной микробиоты у доношенных младенцев в возрасте 6 нед в сравнении с контрольной группой (новорожденные, матери которых не получали антибиотики), в том числе после коррекции влияния приема антибиотиков во время беременности и в постнатальном периоде, а также характера вскармливания [42]. Более того, у детей, матери которых получали интранатально пенициллин, в возрасте 12 мес были ниже количества *Bacteroides*, *Bifidobacterium* и *Blautia*. При интранатальном применении у беременных цефалоспориновых антибиотиков к 12 мес жизни ребенка в составе микробиоты значительно снижается количество *Bifidobacterium*. Напротив, при одновременном интранатальном применении двух и более классов антибиотиков отмечено увеличение в составе кишечной микробиоты младенцев в возрасте 1 года количества *Veillonella dispar*. Авторы исследования показали, что класс применяемых в родах антибиотиков оказывает значимое влияние на траекторию

развития кишечной микробиоты младенца на протяжении первого года жизни [42]. Установлено также, что у детей после интранатальной АБТ их матерей было более низкое альфа-разнообразие микробиоты и была замедлена колонизация *Bifidobacterium* при персистенции *Escherichia* [43]. К возрасту 12 нед снижение уровня *Bifidobacterium* у детей, чьи матери получали антибиотик в интранатальном периоде, сохранялось, но показатели альфа-разнообразия к этому возрасту не отличались от таковых у детей, матери которых не получали антибиотик.

На микробиоту ребенка влияет не только антибиотик, но и время его экспозиции [43]. Более длительная интранатальная АБТ приводила к заметным изменениям популяции бифидобактерий и продолжительности созревания микробного сообщества: каждый час введения антибиотика ассоциирован со снижением количества бифидобактерий в кишечной микробиоте 12-недельных детей на 7% [43]. По другим данным, каждый дополнительный день перинатальной экспозиции антибиотиков связан с более низким количеством в микробиоте облигатных анаэробов (бифидобактерии, лактобациллы, бактероиды и другие виды, продуцирующие бутират), сохраняющимся в течение недели после завершения терапии [44].

Продолжительность неблагоприятного воздействия интранатальной АБТ на кишечную микробиоту младенца с учетом способа родоразрешения была изучена в проспективном когортном исследовании с участием 198 здоровых доношенных детей. Анализировали состав кишечной микробиоты в возрасте 3 мес и 1 года. Установлено, что интранатальное применение антибиотиков у матерей приводит к снижению количества *Bacteroidetes* в микробиоте уже у 3-месячных детей. Выраженное снижение количества *Bacteroidetes* (в сравнении с детьми, рожденными вагинально от матерей, не получавших антибиотик) у детей, рожденных путем кесарева сечения (планового и экстренного), отмечено уже в 3-месячном возрасте, причем это снижение сопровождалось увеличением количества бактерий типа *Firmicutes* (род *Enterococcus* и род *Clostridium*) и большинства микроорганизмов типа *Proteobacteria* (кроме рода *Sutterella*, количество которых снижалось). Эти особенности формирования микробиоты у детей, рожденных путем экстренного кесарева сечения, сохранялись и в возрасте 1 года при отсутствии в их рационе грудного молока [45].

В исследовании микробиоты влагалища матерей и мекония их доношенных и недоношенных детей было обнаружено, что у матерей, которые получали антибиотики перед родами, были выявлены дисбиоз влагалищной микробиоты и низкое количество *Lactobacillus* spp., что коррелировало с дисбиозом кишечной микробиоты у их детей [46]. Негативное влияние антибиотиков, примененных до родов, на микробиоту было большим, чем влияние срока родоразрешения. В исследовании были зарегистрированы четыре случая раннего неонатального сепсиса у детей. У трех из четырех пациентов матери получали антибиотик до родов. У этих детей были отмечены дисбиотические изменения в меконии, а у их матерей — низкий уровень лактобацилл в вагинальной микробиоте. Авторы связали неэффективность антибиотикопрофилактики неонатальной инфекции в этих случаях с дисбиозом влагалища матерей и нарушениями кишечной микробиоты у их детей [46].

Применение антибиотиков в раннем неонатальном периоде также оказывает негативное влияние на формирование кишечной микробиоты младенцев. Так, у доношенных детей АБТ с первых часов жизни ассоциировала

со снижением в течение первой недели жизни микробного разнообразия кишечной микробиоты и количества *Bifidobacterium* при одновременном увеличении количества *Enterococcus*. В возрасте 1 и 2 мес в кишечной микробиоте этих пациентов отмечено увеличение количества *Enterobacteriaceae* [47]. У поздних недоношенных новорожденных (средний гестационный возраст — 36 нед) эмпирическая АБТ с первых часов жизни ассоциировалась со снижением количества микроорганизмов семейств *Enterobacteriaceae*, *Bifidobacterium* и увеличением *Enterococcus* в течение 2 нед после прекращения лечения [48]. Длительная (> 5 сут) против короткой (< 3 сут) АБТ сопровождалась снижением количества *Bifidobacterium* до 6-й нед после родов [48].

Важное значение имеет сочетание интра- и постнатальной АБТ. Так, в проспективном когортном исследовании были изучены 4 группы доношенных детей, рожденных вагинально, без тяжелой перинатальной патологии: 1) дети, матери которых не получали антибиотики в перинатальном периоде (группа контроля); 2) дети, матери которых получали антибиотики интранатально; 3) получавшие антибиотики только постнатально в течение 24 ч; 4) подвергшиеся сочетанному воздействию интранатальной и постнатальной АБТ [49]. В результате было обнаружено, что наиболее выраженное увеличение количества микроорганизмов семейства *Firmicutes* и снижение *Bacteroidetes* в возрасте 12 мес было отмечено после сочетанной экспозиции антибиотиков (интранатально и в первые сутки жизни). При этом связь характеристик кишечной микробиоты с получением пероральных антибиотиков только в постнатальном периоде не обнаружена [49].

Следует учитывать, что у недоношенных детей чаще, чем у доношенных, эффект постнатальной АБТ накладывается на эффекты предшествующей ante- и/или интранатальной антибиотикопрофилактики. Так, исследование кишечной микробиоты у недоношенных детей в возрасте 7 и 14 сут жизни показало, что проведение пре- и постнатальной АБТ было связано с увеличением количества микроорганизмов типа *Proteobacteria* при снижении *Actinobacteria*, а также увеличением количества микроорганизмов рода *Escherichia-Shigella* при замедлении колонизации *Bifidobacterium* в двух возрастных точках в сравнении с детьми, получавшими антибиотик только постнатально (группы были сравнимы по способу родоразрешения, гестационному возрасту и виду вскармливания). В группе длительного общего перинатального применения антибиотиков (> 7 сут в сравнении с ≤ 7 сут) к 14 сут жизни преобладали микроорганизмы типа *Proteobacteria* и рода *Klebsiella*, изменение количества микроорганизмов *Shigella* и *Streptococcus* описывалось тенденцией к снижению, в то время как количество *Bifidobacterium* было снижено [50]. Авторы исследования предположили, что описанные изменения кишечной микробиоты при длительном перинатальном применении антибиотиков могли быть ассоциированы с высоким риском развития инфекционной патологии, в том числе некротизирующего энтероколита [50]. Каждый дополнительный день эмпирической АБТ у детей, родившихся преждевременно, в первые 7–14 сут жизни ассоциирован с увеличением риска развития некротизирующего энтероколита на 7–20% [51]. Эта связь подтверждена для гентамицина и меропенема, но не других антибиотиков [52]. Напротив, эмпирическая АБТ ≤ 3 сут ассоциирована с более низким риском развития некротизирующего энтероколита, что связано с задержкой колонизации кишечника условно-патоген-

ными бактериями. Последнее дает больше времени для развития защитных функций кишечника, и в частности для накопления необходимого количества *Bifidobacterium* в течение первых 6 нед жизни [48].

Изменения кишечной микробиоты под влиянием перинатальной (ante-, intra- и ранней постнатальной) АБТ могут способствовать развитию повторных инфекций, аллергических и эндокринных заболеваний, а также воспалительных заболеваний кишечника и когнитивных нарушений. В исследованиях последних лет установлена связь между перинатальным применением антибиотиков и высоким риском развития инфекций, в том числе требующих госпитализации [53, 54], бронхиальной астмы [55, 56], экземы [56, 57], воспалительных заболеваний кишечника [58] и расстройств аутистического спектра [59]. В отношении риска избыточной массы тела и ожирения данные о связи с перинатальной АБТ противоречивы [56, 60].

РЕЗИСТОМ ПАТО- И СИМБИОНТОВ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ В ДИАДЕ «МАТЬ – ДИТЯ». ДИНАМИКА СТАНОВЛЕНИЯ РЕЗИСТОМА У МЛАДЕНЦЕВ

Еще одна проблема, связанная с перинатальной АБТ, — это формирование резистентности микроорганизмов кишечной микробиоты, которая становится «резервуаром» микробных штаммов с множественной лекарственной устойчивостью [61]. Ранняя колонизация кишечника антибиотикорезистентными микроорганизмами и накопление генов антибиотикорезистентности (формирование резистома) имеют негативные последствия не только для конкретного пациента, но и для популяции в целом. Большое внимание к проблеме формирования резистома обусловлено последствиями распространения резистентных штаммов микроорганизмов. Так, ежегодно десятки тысяч пациентов по всему миру умирают от инфекций, в том числе внутрибольничных, вызванных микроорганизмами с множественной лекарственной устойчивостью [62, 63]. На фоне бесконтрольного применения антибиотиков селекция резистентных штаммов приобрела угрожающий характер, что требует изучения механизмов формирования антибиотикорезистентности, и в частности становления резистома. Сейчас уже известно, что «обогащению» резистома способствует перинатальное применение антибиотиков [17].

Источниками микроорганизмов — носителей генов антибиотикорезистентности являются окружающая среда и кишечная микробиота взрослых, у новорожденного ребенка — преимущественно кишечная микробиота матери. Основные переносчики этих генов — гамма-протеобактерии типа *Pseudomonadota*, а перенос генов между микроорганизмами осуществляется мобильными элементами генома (мобилом) [64, 65].

В диаде «мать – дитя» осуществляется различный по интенсивности перенос генов устойчивости к антибиотикам от микроорганизмов матери к младенцу, зависящий от способа родоразрешения, проведения перинатальной АБТ, гестационного возраста ребенка [19]. Представляют интерес одновременное исследование бактериальной колонизации новорожденных и скрининг генов антибиотикорезистентности в микробиоте кишечника, кожи и полости рта (в том числе и у матери) [66]. Обследовано 12 пар мать – дитя. Мазки из влагалища, глотки и прямой кишки у матерей были взяты до родов. Исследования кишечной микробиоты и генов антибиотикорезистентности у детей проводились в первые 24 ч жизни и повторно через 48 ч.

Скрининг включал 20 наиболее значимых в неонатологии генов резистентности. Кроме того, определяли экспрессию генов устойчивости к метициллину и тетрациклину. В первые 72 ч жизни определено снижение альфа-разнообразия микробиоты младенца. В это же время выявлено 8 генов антибиотикорезистентности, 6 из которых совпадали у детей и матерей, что свидетельствует о вертикальном переносе этих генов (от матери к младенцу). Признаки устойчивости к макролидам были обнаружены во всех 12 парах. Авторы исследования предположили, что появление генов устойчивости к макролидам у новорожденного к возрасту 72 ч, причем не только в кишечной микробиоте, может быть связано с обсеменением ребенка устойчивыми микроорганизмами из окружающей среды, т.е. госпитальными штаммами [66].

Наиболее распространенные гены антибиотикорезистентности в микробиоте младенца обнаружены у микроорганизмов *Escherichia*, *Klebsiella*, *Citrobacter* и *Enterobacter* [67]. Вместе с тем, *Bifidobacterium* кишечной микробиоты новорожденного значительно реже имеют гены антибиотикорезистентности, чем у детей в возрасте нескольких месяцев [68]. При этом бифидобактерии обладают геном устойчивости к тетрациклину [69]. Более того, бифидобактерии препятствуют передаче генов устойчивости к бета-лактамазам между различными видами *Enterobacteriaceae* [70]. В когортном исследовании изучалось приобретение генов антибиотикорезистентности в двух независимых когортах младенцев (Бангладеш и Швеция). Установлено, что высокий уровень *Bifidobacterium* в составе кишечной микробиоты детей первого месяца жизни в обеих когортах связан со снижением устойчивости к бета-лактамам антибиотикам у патобионтов. Таким образом, индигенные микроорганизмы способствуют защите младенца от инфекций, вызванных устойчивыми к антибиотикам возбудителями. Однако в когорте детей из Бангладеш, в отличие от когорты детей из Швеции, защитный эффект *Bifidobacterium* на втором году жизни нивелировался (количество генов антибиотикорезистентности возрастало). Это различие, по мнению авторов исследования, указывает на необходимость дальнейших исследований биогеографических особенностей колонизации кишечника младенцев [71].

Гены антибиотикорезистентности обнаруживаются и в кишечнике здоровых новорожденных в возрасте 1 нед [72]. Так, метагеномный анализ резистомы кишечной микробиоты 390 здоровых доношенных детей (возраст 1 нед), не получавших антибиотиков, показал, что среди идентифицированных генов антибиотикорезистентности наиболее распространенными были гены устойчивости к тетрациклинам, макролидам и линкозамидам. Вместе с этим установлено, что с количеством генов антибиотикорезистентности коррелировали гестационный возраст, масса тела при рождении, способ родоразрешения и характер вскармливания [72]. Причинно-следственный характер этих корреляций нуждается в дальнейшем изучении.

Количество генов антибиотикорезистентности увеличивается и у детей в результате АБТ. Так, при оценке связи конкретных антибиотиков, применяемых у новорожденных, с особенностями спектра генов антибиотикорезистентности кишечной микробиоты было установлено, что наибольшее влияние на профиль генов устойчивости оказывает сочетание в стартовой терапии новорожденных амоксициллина с цефотаксимом [73]. Применение бензилпенициллина с гентамицином, особенно у новорожденных, рожденных путем кесарева

сечения, также способствует повышению уровня генов антибиотикорезистентности, преимущественно у микроорганизмов *Proteobacteria* и *Firmicutes* [74].

В последние годы активно изучается роль бактерий грудного молока в вертикальной передаче генов антибиотикорезистентности. В частности, в грудном молоке обнаружены бактерии, устойчивые к антибиотикам, в том числе стафилококки и стрептококки с множественной лекарственной устойчивостью [75–77]. Как следствие, резистом фекальной микробиоты младенца, находящегося на грудном вскармливании, на 70% состоит из генов резистентности бактерий грудного молока [78].

В совокупности приведенные данные свидетельствуют, с одной стороны, о многообразии факторов, определяющих соотношения резистомов пато- и симбионтов в составе кишечной микробиоты новорожденного. С другой стороны, эти данные демонстрируют особенности формирования резистомы кишечной микробиоты в раннем возрасте и влияние на этот процесс не только материнского анамнеза и приема антибиотиков новорожденным, но и характера вскармливания, а также условий окружающей среды.

СТРАТЕГИИ МИНИМИЗАЦИИ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ: ПРОФИЛАКТИКА ПОВРЕЖДЕНИЯ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ И СЕЛЕКЦИИ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНЫХ ШТАММОВ

Одним из основных направлений борьбы с негативным влиянием АБТ в перинатальном периоде на кишечную микробиоту и формированием резистомы является модификация (ограничение) и индивидуализация схем и режимов этой терапии (в настоящем обзоре эта обширная область исследований не освещается, так же как и вопросы вакцинации беременных от бактериальных инфекций) [37]. Наиболее важная в постнатальном периоде стратегия минимизации негативных последствий перинатальной антибиотикотерапии — это грудное вскармливание ребенка с первых минут жизни. Установлено, что грудное молоко обеспечивает рост симбионтов [79], хотя, как указано выше, через молоко возможна передача и антибиотикорезистентных бактерий. Защитная функция грудного молока обеспечивается олигосахаридами грудного молока (преимущественно 2'-фукозиллактозой и лакто-N-неотетраозой), ингибирующими связывание бактериальных и вирусных патогенов с рецепторами клеток кишечника макроорганизма и способствующими увеличению количества *Bifidobacterium* (в том числе *B. bifidum*, *B. longum*) и *Bacteroides* в составе кишечной микробиоты [79], для которых они являются предпочтительным субстратом питания [80]. Как следствие, применение смесей, обогащенных указанными олигосахаридами, позволяет добиться снижения риска острых респираторных инфекций и частоты использования антибиотиков в сравнении с вскармливанием стандартной смесью [81].

Еще один возможный превентивный подход для формирования здоровой кишечной микробиоты — это использование пробиотиков (как препаратов, так и штаммов пробиотических бактерий в составе молочной смеси при вынужденном искусственном вскармливании) [82–84]. Показано, что профилактический эффект пробиотиков (увеличение количества бифидобактерий в микробиоте), применяемых у новорожденных с неонатальными инфекциями одновременно с антибиотиком,

выше, чем при их применении после АБТ [85]. Кроме того, при соблюдении всех требований безопасности, в том числе невозможности передачи с пробиотическими штаммами генов антибиотикорезистентности, пробиотики *Lactobacillus rhamnosus* GG ATCC53103 либо комбинацию *Bifidobacterium infantis* Bb-02, *Bifidobacterium lactis* Bb-12 и *Streptococcus thermophiles* TH-4 рекомендуется применять для снижения риска развития некротического энтероколита (низкая степень достоверности доказательств) [86]. Однако дискуссионным остается вопрос выбора подходящих штаммов пробиотиков, особенно для недоношенных новорожденных [86]. Тем не менее, показано, что пробиотические добавки, содержащие *L. acidophilus* и *B. bifidum*, достаточно эффективны у недоношенных при АБТ в раннем неонатальном периоде. Их применение приводило к большему увеличению в составе микробиоты кишечника доли *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* в сравнении с контрольной группой (дети того же гестационного возраста, не получавшие пробиотик) на 14, 30 и 60-е сут жизни. Кроме того, у недоношенных, получавших пробиотик, отмечено значительно меньшее количество микроорганизмов рода *Escherichia-Shigella* на 60-е сут, чем в контрольной группе [87].

Применение пробиотиков, содержащих бифидобактерии, у недоношенных детей в неонатальном стационаре может предотвратить персистенцию генов устойчивости к антибиотикам в микробиоме кишечника, в том числе генов устойчивости к аминогликозидам и бета-лактамам. Так, у недоношенных с гестационным возрастом < 32 нед, не получавших пробиотики в условиях отделения реанимации, в постменструальном возрасте 40 нед (сумма гестационного и постнатального возрастов) обнаружили более 80 генов антибиотикорезистентности, которые не были идентифицированы ни у доношенных, ни у недоношенных, получавших пробиотическую добавку, содержащую четыре вида *Bifidobacterium* и один вид *Lactobacillus*. При этом гены, связанные с устойчивостью к аминогликозидам и бета-лактамам, сохранялись до 5 мес жизни у недоношенных детей, которые не получали пробиотик [88].

Изучаются перспективы клинического использования трансплантации здоровой фекальной микробиоты детям при массивной АБТ [89]. Кроме того, разрабатываются методы редактирования генома микроорганизмов на основе технологии CRISPR-Cas9 для истощения антибиотикорезистентных патобионтов в кишечной микробиоте младенца [90].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

АБТ в перинатальном периоде сопряжена с неизбежным негативным влиянием на формирующуюся кишечную микробиоту новорожденного, что неразрывно связано с отсроченными нарушениями здоровья ребенка, риском накопления генов антибиотикорезистентности условно-патогенных микробов и, как следствие, с угрозой снижения эффективности противомикробной терапии на уровне популяции. Помимо индивидуализации режимов применения антибиотиков, в профилактике негативных последствий АБТ важное место принадлежит нутритивным стратегиям и использованию пробиотиков.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

И.А. Беляева — чтение лекций для компаний АО «Прогресс», «Акрихин», Bayer, «АстраЗенека», ООО «Эбботт Лэбораториз».

Л.С. Намазова-Баранова — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний «Пьер Фабр», Genzyme Europe B. V., ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз», Gilead / PRA «Фармасьютикал Рисерч Ассошиэйтс СиАйЭс», Teva Branded Pharmaceutical products R&D, Inc / ООО «ППД Девелопмент (Смоленск)», «Сталлержен С.А.» / «Квинтайлс ГезмБХ» (Австрия).

Т.В. Турти — чтение лекций для компаний АО «Прогресс», «Акрихин».

Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Irina A. Belyayeva — lecturing for pharmaceutical companies Progress, Akrikhin, Bayer, AstraZeneca, Abbott Laboratories.

Leyla S. Namazova-Baranova — receiving research grants from pharmaceutical companies Pierre Fabre, Genzyme Europe B. V., Astra Zeneca PLC, Gilead / PRA “Pharmaceutical Research Associates CIS”, Teva Branded Pharmaceutical products R&D, Inc / “PPD Development (Smolensk)” LLC, “Stallerzhen S.A.” / “Quintiles GMBH” (Austria).

Tatyana V. Turti — lecturing for pharmaceutical companies Progress, Akrikhin.

Other authors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ВКЛАД АВТОРОВ

И.А. Беляева — поиск и анализ литературных источников, написание черновика рукописи, редактирование.

Л.С. Намазова-Баранова — научное руководство.

Е.П. Бомбардинова — формулирование идеи, основной цели и задач исследования.

Т.В. Турти — поиск и анализ литературных источников.

Р.А. Шукенбаева — помощь в подготовке черновика рукописи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Irina A. Belyayeva — literature search and analysis, manuscript draft writing, manuscript editing.

Leyla S. Namazova-Baranova — scientific guidance.

Elena P. Bombardirova — definition of the study idea, aim, and objectives.

Tatiana V. Turti — literature search and analysis.

Regina A. Shukenbayeva — manuscript drafting.

ORCID

И.А. Беляева

<https://orcid.org/0000-0002-8717-2539>

Л.С. Намазова-Баранова

<https://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

Е.П. Бомбардинова

<https://orcid.org/0000-0002-6677-2914>

Т.В. Турти

<https://orcid.org/0000-0002-4955-0121>

Р.А. Шукенбаева

<https://orcid.org/0000-0001-6395-028X>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Fleming A. On the antibacterial action of cultures of a penicillium, with special reference to their use in the isolation of B. influenzae. 1929. *Bull World Health Organ*. 2001;79(8):780–790.
2. Chain E, Florey HW, Gardner AD, et al. THE CLASSIC: penicillin as a chemotherapeutic agent. *Clin Orthop Relat Res*. 2005;439:23–26. doi: <https://doi.org/10.1097/01.blo.0000183429.83168.07>
3. Сидоренко О.Д. Академик Зинаида Виссарионовна Ермольева и антибиотики (к 120-летию со дня рождения) // *Известия Тимирязевской сельскохозяйственной академии*. — 2019. — № 5. — С. 168–170. — doi: <https://doi.org/10.34677/0021-342x-2019-5-168-170>. [Sidorenko OD. Academician Zinaida Vissarionovna Yermolieva and antibiotics (on the 120th anniversary of the scientist). *Izvestiya of Timiryazev Agricultural Academy*. 2019;(5):168–173. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.34677/0021-3420-2019-5-168-170>]
4. Nelson ML, Dinardo A, Hochberg J, Armelagos GJ. Brief communication: Mass spectroscopic characterization of tetracycline in the skeletal remains of an ancient population from Sudanese Nubia 350–550 CE. *Am J Phys Anthropol*. 2010;143(1):151–154. doi: <https://doi.org/10.1002/ajpa.21340>
5. Aminov RI. A brief history of the antibiotic era: lessons learned and challenges for the future. *Front Microbiol*. 2010;1:134. doi: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2010.00134>
6. Chopra I, Hesse L, O'Neill A. Discovery and development of new anti-bacterial drugs. *Pharmacochemistry Library. Trends in Drug Research III*. 2002;32:213–225. doi: [https://doi.org/10.1016/s0165-7208\(02\)80022-8](https://doi.org/10.1016/s0165-7208(02)80022-8)
7. Gupta V, Datta P. Next-generation strategy for treating drug resistant bacteria: Antibiotic hybrids. *Indian J Med Res*. 2019;149(2):97–106. doi: https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_755_18
8. Terreni M, Taccani M, Pregnotato M. New Antibiotics for Multidrug-Resistant Bacterial Strains: Latest Research Developments and Future Perspectives. *Molecules*. 2021;26(9):2671. doi: <https://doi.org/10.3390/molecules26092671>
9. Yusuf E, Bax HI, Verkaik NJ, van Westreenen M. An Update on Eight “New” Antibiotics against Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria. *J Clin Med*. 2021;10(5):1068. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm10051068>
10. Andrei S, Droc G, Stefan G. FDA approved antibacterial drugs: 2018–2019. *Discoveries (Craiova)*. 2019;7(4):e102. doi: <https://doi.org/10.15190/d.2019.15>
11. Zhang T, Smith MA, Camp PG, et al. Prescription drug dispensing profiles for one million children: a population-based analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69(3):581–588. doi: <https://doi.org/10.1007/s00228-012-1343-1>
12. Fink G, D'acremont V, Leslie HH, Cohen J. Antibiotic exposure among children younger than 5 years in low-income and middle-income countries: a cross-sectional study of nationally representative facility-based and household-based surveys. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(2):179–187. doi: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30572-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30572-9)
13. Klein EY, Van Boeckel TP, Martinez EM, et al. Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115(15):e3463–e3470. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1717295115>
14. Arnold A, Coventry LL, Foster MJ, et al. The Burden of Self-Reported Antibiotic Allergies in Health Care and How to Address It: A Systematic Review of the Evidence. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023;11(10):3133–3145.e3. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2023.06.025>
15. Pammi M, O'Brien JL, Ajami NJ, et al. Development of the cutaneous microbiome in the preterm infant: A prospective longitudinal study. *PLoS One*. 2017;12(4):e0176669. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176669>
16. Chen X, Shi Y. Determinants of microbial colonization in the premature gut. *Mol Med*. 2023;29(1):90. doi: <https://doi.org/10.1186/s10020-023-00689-4>
17. Thänert R, Sawhney SS, Schwartz DJ, Dantas G. The resistance within: Antibiotic disruption of the gut microbiome and resistome dynamics in infancy. *Cell Host Microbe*. 2022;30(5):675–683. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2022.03.013>
18. Samarra A, Cabrera-Rubio R, Mart nez-Costa C, Collado MC. The role of Bifidobacterium genus in modulating the neonate microbiota: implications for antibiotic resistance acquisition in early life. *Gut Microbes*. 2024;16(1):2357176. doi: <https://doi.org/10.1080/19490976.2024.2357176>
19. Samarra A, Esteban-Torres M, Cabrera-Rubio R, et al. Maternal-infant antibiotic resistance genes transference: what do we know? *Gut Microbes*. 2023;15(1):2194797. doi: <https://doi.org/10.1080/19490976.2023.2194797>
20. Huddleston JR. Horizontal gene transfer in the human gastrointestinal tract: potential spread of antibiotic resistance genes. *Infect Drug Resist*. 2014;7:167–176. doi: <https://doi.org/10.2147/IDR.S48820>
21. Robertson RC, Manges AR, Finlay BB, Prendergast AJ. The Human Microbiome and Child Growth — First 1000 Days and Beyond. *Trends Microbiol*. 2019;27(2):131–147. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tim.2018.09.008>
22. Беляева И.А., Намазова-Баранова Л.С., Бомбардинова Е.П. и др. Введение прикорма: «окно возможностей» формирования кишечной микробиоты и модулирования иммунных реакций // *Вопросы современной педиатрии*. — 2023. — Т. 22. — № 6. — С. 506–512. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i6.2663> [Belyaeva IA, Namazova-Baranova LS, Bombardirova EP, et al. Supplemental Feeding Implementation: Window of Opportunities for the Intestinal Microbiota Development and Immune Responses Modulation. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2023;22(6):506–512. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i6.2663>]
23. Pantazi AC, Balasa AL, Mihai CM, et al. Development of Gut Microbiota in the First 1000 Days after Birth and Potential Interventions. *Nutrients*. 2023;15(16):3647. doi: <https://doi.org/10.3390/nu15163647>
24. Chu DM, Valentine GC, Seferovic MD, Aagaard KM. The Development of the Human Microbiome: Why Moms Matter. *Gastroenterol Clin North Am*. 2019;48(3):357–375. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2019.04.004>
25. Stencel-Gabriel K, Gabriel I, Wiczowski A, et al. Prenatal priming of cord blood T lymphocytes by microbiota in the maternal vagina. *Am J Reprod Immunol*. 2009;61(3):246–252. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2009.00687.x>
26. Arrieta MC, Stiemsma LT, Amenogbe N, et al. The intestinal microbiome in early life: health and disease. *Front Immunol*. 2014;5:427. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00427>
27. Gasparini AJ, Wang B, Sun X, et al. Persistent metagenomic signatures of early-life hospitalization and antibiotic treatment in the infant gut microbiota and resistome. *Nat Microbiol*. 2019;4(12):2285–2297. doi: <https://doi.org/10.1038/s41564-019-0550-2>
28. Nagpal R, Tsuji H, Takahashi T, et al. Ontogenesis of the Gut Microbiota Composition in Healthy, Full-Term, Vaginally Born and Breast-Fed Infants over the First 3 Years of Life: A Quantitative Bird's-Eye View. *Front Microbiol*. 2017;8:1388. doi: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01388>
29. Busi SB, de Nies L, Habier J, et al. Persistence of birth mode-dependent effects on gut microbiome composition, immune system stimulation and antimicrobial resistance during the first year of life. *ISME Commun*. 2021;1(1):8. doi: <https://doi.org/10.1038/s43705-021-00003-5>
30. Bokulich NA, Chung J, Battaglia T, et al. Antibiotics, birth mode, and diet shape microbiome maturation during early life. *Sci Transl Med*. 2016;8(343):343ra82. doi: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aad7121>
31. Beller L, Deboutte W, Falony G, et al. Successional Stages in Infant Gut Microbiota Maturation. *mBio*. 2021;12(6):e0185721. doi: <https://doi.org/10.1128/mBio.01857-21>
32. Gensollen T, Iyer SS, Kasper DL, Blumberg RS. How colonization by microbiota in early life shapes the immune system. *Science*. 2016;352(6285):539–544. doi: <https://doi.org/10.1126/science.aad9378>
33. Depner M, Taft DH, Kirjavainen PV, et al. Maturation of the gut microbiome during the first year of life contributes to the

- protective farm effect on childhood asthma. *Nat Med*. 2020;26(11):1766–1775. doi: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1095-x>
34. Henrick BM, Rodriguez L, Lakshmikanth T, et al. Bifidobacteria-mediated immune system imprinting early in life. *Cell*. 2021;184(15):3884–3898.e11. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.05.030>
35. Olin A, Henckel E, Chen Y, et al. Stereotypic Immune System Development in Newborn Children. *Cell*. 2018;174(5):1277–1292.e14. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.06.045>
36. Нормальная беременность: клинические рекомендации / Российское общество акушеров-гинекологов. Минздрав России; 2023. [Normal'naya beremennost': Clinical guidelines. Russian Society of Obstetricians and Gynecologists. Ministry of Health of the Russian Federation; 2023. (In Russ).] Доступно по: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/288>. Ссылка активна на 14.08.2024.
37. Brokaw A, Furuta A, Dacanay M, et al. Bacterial and Host Determinants of Group B Streptococcal Vaginal Colonization and Ascending Infection in Pregnancy. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:720789. doi: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.720789>
38. Nusman CM, Snoek L, van Leeuwen LM, et al. Group B Streptococcus Early-Onset Disease: New Preventive and Diagnostic Tools to Decrease the Burden of Antibiotic Use. *Antibiotics (Basel)*. 2023;12(3):489. doi: <https://doi.org/10.3390/antibiotics12030489>
39. Le Doare K, O'Driscoll M, Turner K, et al. Intrapartum Antibiotic Chemoprophylaxis Policies for the Prevention of Group B Streptococcal Disease Worldwide: Systematic Review. *Clin Infect Dis*. 2017;65(suppl_2):S143–S151. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/cix654>
40. Miselli F, Cuoghi Costantini R, Creti R, et al. Escherichia coli Is Overtaking Group B Streptococcus in Early-Onset Neonatal Sepsis. *Microorganisms*. 2022;10(10):1878. doi: <https://doi.org/10.3390/microorganisms10101878>
41. Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 199: Use of Prophylactic Antibiotics in Labor and Delivery. *Obstet Gynecol*. 2018;132(3):e103–e119. doi: <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002833>
42. Coker MO, Hoen AG, Dade E, et al. Specific class of intrapartum antibiotics relates to maturation of the infant gut microbiota: a prospective cohort study. *BJOG*. 2020;127(2):217–227. doi: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15799>
43. Stearns JC, Simioni J, Gunn E, et al. Intrapartum antibiotics for GBS prophylaxis alter colonization patterns in the early infant gut microbiome of low risk infants. *Sci Rep*. 2017;7(1):16527. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-16606-9>
44. Rooney AM, Timberlake K, Brown KA, et al. Each Additional Day of Antibiotics Is Associated With Lower Gut Anaerobes in Neonatal Intensive Care Unit Patients. *Clin Infect Dis*. 2020;70(12):2553–2560. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciz698>
45. Azad MB, Konya T, Persaud RR, et al. Impact of maternal intrapartum antibiotics, method of birth and breastfeeding on gut microbiota during the first year of life: a prospective cohort study. *BJOG*. 2016;123(6):983–993. doi: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.13601>
46. Zhou P, Zhou Y, Liu B, et al. Perinatal Antibiotic Exposure Affects the Transmission between Maternal and Neonatal Microbiota and Is Associated with Early-Onset Sepsis. *mSphere*. 2020;5(1):e00984-19. doi: <https://doi.org/10.1128/mSphere.00984-19>
47. Tanaka S, Kobayashi T, Songjinda P, et al. Influence of antibiotic exposure in the early postnatal period on the development of intestinal microbiota. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2009;56(1):80–87. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.2009.00553.x>
48. Zwitterink RD, Renes IB, van Lingen RA, et al. Association between duration of intravenous antibiotic administration and early-life microbiota development in late-preterm infants. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018;37(3):475–483. doi: <https://doi.org/10.1007/s10096-018-3193-y>
49. Ainonen S, Tejesvi MV, Mahmud MR, et al. Antibiotics at birth and later antibiotic courses: effects on gut microbiota. *Pediatr Res*. 2022;91(1):154–162. doi: <https://doi.org/10.1038/s41390-021-01494-7>
50. Zou ZH, Liu D, Li HD, et al. Prenatal and postnatal antibiotic exposure influences the gut microbiota of preterm infants in neonatal intensive care units. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2018;17(1):9. doi: <https://doi.org/10.1186/s12941-018-0264-y>
51. Cuna A, Morowitz MJ, Sampath V. Early antibiotics and risk for necrotizing enterocolitis in premature infants: A narrative review. *Front Pediatr*. 2023;11:1112812. doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1112812>
52. Raba AA, O'Sullivan A, Semberova J, et al. Are antibiotics a risk factor for the development of necrotizing enterocolitis-case-control retrospective study. *Eur J Pediatr*. 2019;178(6):923–928. doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-019-03373-0>
53. Cunha AJLA, Santos AC, Medronho RA, Barros H. Use of antibiotics during pregnancy is associated with infection in children at four years of age in Portugal. *Acta Paediatr*. 2021;110(6):1911–1915. doi: <https://doi.org/10.1111/apa.15733>
54. Miller JE, Wu C, Pedersen LH, et al. Maternal antibiotic exposure during pregnancy and hospitalization with infection in offspring: a population-based cohort study. *Int J Epidemiol*. 2018;47(2):561–571. doi: <https://doi.org/10.1093/ije/dyx272>
55. Loewen K, Monchka B, Mahmud SM, et al. Prenatal antibiotic exposure and childhood asthma: a population-based study. *Eur Respir J*. 2018;52(1):1702070. doi: <https://doi.org/10.1183/13993003.02070-2017>
56. Baron R, Taye M, Besseling-van der Vaart I, et al. The relationship of prenatal antibiotic exposure and infant antibiotic administration with childhood allergies: a systematic review. *BMC Pediatr*. 2020;20(1):312. doi: <https://doi.org/10.1186/s12887-020-02042-8>
57. Huang FQ, Lu CY, Wu SP, et al. Maternal exposure to antibiotics increases the risk of infant eczema before one year of life: a meta-analysis of observational studies. *World J Pediatr*. 2020;16(2):143–151. doi: <https://doi.org/10.1007/s12519-019-00301-y>
58. Örtqvist AK, Lundholm C, Halfvarson J, et al. Fetal and early life antibiotics exposure and very early onset inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gut*. 2019;68(2):218–225. doi: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314352>
59. Hamad AF, Alessi-Severini S, Mahmud SM, et al. Prenatal antibiotics exposure and the risk of autism spectrum disorders: a population-based cohort study. *PLoS One*. 2019;14(8):e0221921. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221921>
60. Leong KSW, McLay J, Derraik JGB, et al. Associations of prenatal and childhood antibiotic exposure with obesity at age 4 years. *JAMA Netw Open*. 2020;3(1):e1919681. doi: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.19681>
61. Zhao L, Yang X, Liang Y, et al. Temporal development and potential interactions between the gut microbiome and resistome in early childhood. *Microbiol Spectr*. 2024;12(2):e0317723. doi: <https://doi.org/10.1128/spectrum.03177-23>
62. Aminov RI. The role of antibiotics and antibiotic resistance in nature. *Environ Microbiol*. 2009;11(12):2970–2988. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1462-2920.2009.01972.x>
63. European Centre for Disease Prevention Control/European Medicines Agency Joint Working Group (ECDC/EMA). *The Bacterial Challenge: Time to React*. Stockholm; 2009. 42 p. Available online: www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0909_TER_The_Bacterial_Challenge_Time_to_React.pdf. Accessed on August 12, 2024.
64. Sosa-Moreno A, Comstock SS, Sugino KY, et al. Perinatal risk factors for fecal antibiotic resistance gene patterns in pregnant women and their infants. *PLoS One*. 2020;15(6):e0234751. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234751>
65. Yassour M, Jason E, Hogstrom LJ, et al. Strain-Level Analysis of Mother-to-Child Bacterial Transmission during the First Few Months of Life. *Cell Host Microbe*. 2018;24(1):146–154.e4. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2018.06.007>
66. Klassert TE, Zubiria-Barrera C, Kankel S, et al. Early Bacterial Colonization and Antibiotic Resistance Gene Acquisition in Newborns. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:332. doi: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00332>
67. Li X, Stokholm J, Brejnrod A, et al. The infant gut resistome associates with E. coli, environmental exposures, gut microbiome maturity, and asthma-associated bacterial composition. *Cell Host*

- Microbe*. 2021;29(6):975–987.e4. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2021.03.017>
68. Duranti S, Lugli GA, Mancabelli L, et al. Prevalence of antibiotic resistance genes among human gut-derived bifidobacteria. *Appl Environ Microbiol*. 2017;83(3):e02894-16. doi: <https://doi.org/10.1128/AEM.02894-16>
69. Aires J, Doucet-Populaire F, Butel MJ. Tetracycline resistance mediated by tet(W), tet(M), and tet(O) genes of Bifidobacterium isolates from humans. *Appl Environ Microbiol*. 2007;73(8):2751–2754. doi: <https://doi.org/10.1128/AEM.02459-06>
70. Moubareck C, Lecso M, Pinloche E, et al. Inhibitory impact of bifidobacteria on the transfer of beta-lactam resistance among enterobacteriaceae in the gnotobiotic mouse digestive tract. *Appl Environ Microbiol*. 2007;73(3):855–860. doi: <https://doi.org/10.1128/AEM.02001-06>
71. Taft DH, Liu J, Maldonado-Gomez MX, et al. Bifidobacterial Dominance of the Gut in Early Life and Acquisition of Antimicrobial Resistance. *mSphere*. 2018;3(5):e00441-18. doi: <https://doi.org/10.1128/mSphere.00441-18>
72. Leo S, Cetiner OF, Pittet LF, et al. Metagenomics analysis of the neonatal intestinal resistome. *Front Pediatr*. 2023;11:1169651. doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1169651>
73. Reyman M, van Houten MA, Watson RL, et al. Effects of early-life antibiotics on the developing infant gut microbiome and resistome: a randomized trial. *Nat Commun*. 2022;13(1):893. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-022-28525-z>
74. Patangia DV, Grimaud G, O'Shea CA, et al. Early life exposure of infants to benzylpenicillin and gentamicin is associated with a persistent amplification of the gut resistome. *Microbiome*. 2024;12(1):19. doi: <https://doi.org/10.1186/s40168-023-01732-6>
75. Huang MS, Cheng CC, Tseng SY, et al. Most commensally bacterial strains in human milk of healthy mothers display multiple antibiotic resistance. *Microbiologyopen*. 2019;8:e00618. doi: <https://doi.org/10.1002/mbo3.618>
76. Li X, Zhou Y, Zhan X, et al. Breast milk is a potential reservoir for livestock-associated Staphylococcus aureus and community-associated Staphylococcus aureus in Shanghai, China. *Front Microbiol*. 2018;8:2639. doi: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.02639>
77. Behari P, Englund J, Alcasid G, et al. Transmission of methicillin-resistant Staphylococcus aureus to preterm infants through breast milk. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2004;25(9):778–780. doi: <https://doi.org/10.1086/502476>
78. Pärnänen K, Karkman A, Hultman J, et al. Maternal gut and breast milk microbiota affect infant gut antibiotic resistome and mobile genetic elements. *Nat Commun*. 2018;9(1):3891. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-018-06393-w>
79. Gopalakrishna KP, Hand TW. Influence of Maternal Milk on the Neonatal Intestinal Microbiome. *Nutrients*. 2020;12(3):823. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12030823>
80. Zivkovic AM, German JB, Lebrilla CB, Mills DA. Human milk glycomicrobiome and its impact on the infant gastrointestinal microbiota. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(Suppl 1):4653–4658. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1000083107>
81. Puccio G, Alliet P, Cajozzo C, et al. Effects of Infant Formula With Human Milk Oligosaccharides on Growth and Morbidity: A Randomized Multicenter Trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64(4):624–631. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001520>
82. Yousuf EI, Carvalho M, Dizzell SE, et al. Persistence of Suspected Probiotic Organisms in Preterm Infant Gut Microbiota Weeks After Probiotic Supplementation in the NICU. *Front Microbiol*. 2020;11:574137. doi: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.574137>
83. Esaïassen E, Hjerde E, Cavanagh JP, et al. Effects of Probiotic Supplementation on the Gut Microbiota and Antibiotic Resistome Development in Preterm Infants. *Front Pediatr*. 2018;6:347. doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00347>
84. Eor JY, Lee CS, Moon SH, et al. Effect of Probiotic-Fortified Infant Formula on Infant Gut Health and Microbiota Modulation. *Food Sci Anim Resour*. 2023;43(4):659–673. doi: <https://doi.org/10.5851/kosfa.2023.e26>
85. Zhong H, Wang XG, Wang J, et al. Impact of probiotics supplement on the gut microbiota in neonates with antibiotic exposure: an open-label single-center randomized parallel controlled study. *World J Pediatr*. 2021;17(4):385–393. doi: <https://doi.org/10.1007/s12519-021-00443-y>
86. van den Akker CHP, van Goudoever JB, Shamir R, et al. Probiotics and Preterm Infants: A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition and the European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition Working Group for Probiotics and Prebiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020;70(5):664–680. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002655>
87. Chang HY, Lin CY, Chiang Chiau JS, et al. Probiotic supplementation modifies the gut microbiota profile of very low birth weight preterm infants during hospitalization. *Pediatr Neonatol*. 2024;65(1):55–63. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2023.06.002>
88. Guiton AK, Yousuf EI, Raphenya AR, et al. Capturing the antibiotic resistome of preterm infants reveals new benefits of probiotic supplementation. *Microbiome*. 2022;10(1):136. doi: <https://doi.org/10.1186/s40168-022-01327-7>
89. Millan B, Park H, Hotte N, et al. Fecal Microbial Transplants Reduce Antibiotic-resistant Genes in Patients With Recurrent Clostridium difficile Infection. *Clin Infect Dis*. 2016;62(12):1479–1486. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciw185>
90. Lam KN, Spanogiannopoulos P, Soto-Perez P, et al. Phage-delivered CRISPR-Cas9 for strain-specific depletion and genomic deletions in the gut microbiome. *Cell Rep*. 2021;37:109930. doi: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109930>

Н.Н. Кораблева¹, В.С. Лебедев¹, Я.А. Мунхалова², В.Б. Егорова², Ю.Р. Зарипова³,
Д.Д. Варламова³, А.А. Усынина⁴, И.М. Пастбина⁴, Н.В. Ефимова⁵

¹ Сыктывкарский государственный университет им. Питирима Сорокина, Сыктывкар, Российская Федерация

² Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова, Якутск, Российская Федерация

³ Петрозаводский государственный университет, Петрозаводск, Российская Федерация

⁴ Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Российская Федерация

⁵ Северодвинский медицинский центр для детей раннего возраста, Северодвинск, Российская Федерация

Организация пространства сна младенцев и характеристики родителей, ассоциированные с совместным сном с ребенком: одномоментное опросное исследование

456

Контактная информация:

Кораблева Наталья Николаевна, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой педиатрии медицинского института Сыктывкарского государственного университета им. Питирима Сорокина

Адрес: 167001, Сыктывкар, Октябрьский пр., д. 55, тел.: +7 (8212) 39-04-13, e-mail: kemcard@yandex.ru

Статья поступила: 31.08.2024, принята к печати: 16.12.2024

Обоснование. Имеются ограниченные российские данные о практиках организации пространства сна младенцев. Актуализация этой информации в масштабных исследованиях, а также определение факторов риска небезопасной организации пространства сна младенцев необходимы для целенаправленной профилактической работы и создания эффективной образовательной программы. **Цель исследования** — изучить организацию пространства сна младенцев и характеристики родителей, ассоциированные с совместным сном с младенцем. **Методы.** В исследование включали матерей детей первого года жизни, обратившихся на прием к врачу в 8 детских поликлиниках (гг. Сыктывкар, Якутск, Петрозаводск, Архангельск и Северодвинск). Регистрировали социально-демографические и поведенческие характеристики родителей. Организацию сна младенцев оценивали по наличию отдельной детской кровати, ее виду, месту расположения, использованию подушки, одеяла, наличию других предметов в кровати ребенка, практике совместного сна в одной кровати с родителями, позе ребенка в период сна, использованию специальных приспособлений для сна и пустышки. **Результаты.** В опросе приняли участие 2990 матерей. Совместный сон родителей с ребенком практиковали в 1849 (61,8%) семьях, допускали сон младенца на боку и животе в 1133 (37,9%), подтвердили использование подушек — в 720 (24,1%). В кроватке 1179 (39,9%) младенцев во время сна находятся игрушки и предметы ухода. По данным многофакторного анализа, совместный сон родителей с ребенком ассоциирован с низким (< 50 тыс. руб./мес) доходом семьи — отношение шансов (ОШ) 1,55 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,30–1,86), искусственным или смешанным вскармливанием младенца — ОШ 0,55 (95% ДИ 0,47–0,64) и употреблением алкоголя в семье — ОШ 0,65 (95% ДИ 0,42–0,99). **Заключение.** Выявлена высокая распространенность небезопасной организации пространства сна младенцев. Модифицируемыми факторами риска при этом являются поза ребенка в период сна, использование мягких постельных принадлежностей, совместный сон с ребенком.

Ключевые слова: опрос, безопасный сон, младенческая смертность, многоцентровое исследование, организация пространства сна, синдром внезапной смерти младенцев, совместный сон, факторы риска

Для цитирования: Кораблева Н.Н., Лебедев В.С., Мунхалова Я.А., Егорова В.Б., Зарипова Ю.Р., Варламова Д.Д., Усынина А.А., Пастбина И.М., Ефимова Н.В. Организация пространства сна младенцев и характеристики родителей, ассоциированные с совместным сном с ребенком: одномоментное опросное исследование. *Вопросы современной педиатрии*. 2024;23(6):456–465. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i6.2837>

ОБОСНОВАНИЕ

Организация безопасного пространства сна младенца нацелена на выбор правильного места для его сна, положения во сне, постельных принадлежностей, наклона матраса или иной горизонтальной поверхности, на которой спит младенец, соблюдение правил совместного сна матери с младенцем, отказ от использования специальных приспособлений для сна (позиционеров для сна — коконов, валиков и других, фиксирующих ребен-

ка в определенной позе), а также создание температурного комфорта [1]. К небезопасным условиям относятся сон на животе и на боку, использование мягкого матраса, подушки, объемного мягкого одеяла (условия, когда нефиксированное одеяло может накрыть лицо ребенка), совместный сон в одной кровати или на одной поверхности с младенцем, использование позиционеров для сна, перегрев младенца [1]. Все эти факторы, по отдельности или в сочетании, ассоциированы с высоким

риском возникновения синдрома внезапной смерти младенцев (СВСМ, шифр по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) — R95), неопределенных случаев внезапной смерти (R99), случайной асфиксии и удушья в кровати (W75) [1]. Распространение знаний о безопасном пространстве сна младенца, например, в ходе кампании «Спи на спине» (Back to Sleep), поддержанной многими странами, привело к снижению количества случаев СВСМ в последнее десятилетие XX в. со стабилизацией показателя в первом десятилетии XXI в. [2]. Вместе с этим в ряде стран распространенность небезопасных практик организации сна младенцев стала причиной увеличения количества случаев внезапной неожиданной смерти младенцев от других причин. Так, в США в период с 1999 по 2015 г. в 1,27 раза выросла младенческая смертность от случайного удушья в кровати [3]. Тем не менее, не вызывает сомнений, что небезопасный сон — модифицируемый фактор риска, а организация безопасного сна — инструмент, с помощью которого может быть достигнуто значимое снижение риска жизнеугрожающих состояний.

Ситуация с организацией сна младенцев хорошо изучена во многих странах. Так, в австралийском исследовании (проведено в 2017 г.) показано, что после завершения нескольких национальных кампаний по организации безопасного сна младенцев для профилактики внезапной неожиданной смерти только 13% семей регулярно придерживались всех шести пунктов программы «Безопасный сон». Более того, установлено, что более трети младенцев все еще спят на мягких поверхностях и/или используют мягкие и объемные постельные принадлежности, почти половина семей допускают дневной и ночной сон детей в не приспособленных для этого местах (коляски, качели), почти столько же семей практикуют совместный сон с младенцем в одной кровати [4].

В США использование мягких постельных принадлежностей также остается широко распространенной практикой при организации сна младенцев, хотя частота таких случаев в период с 1993–1995 по 2008–2010 гг. сократилась с 86 до 55% [5]. По другим данным, с 2004 по 2013 г. в штате Джорджия (США) увеличилась (с 40 до 51%) доля младенцев, которых укладывали спать не в положении на спине [6]. В японской когорте (данные июля 2010 — марта 2011 гг.) сон младенцев на животе/боку отметили только в 3% семей [7]. Международное исследование (21 центр, 17 стран), посвященное изучению организации сна младенцев (данные марта 1995 — мая 1997 гг.), продемонстрировало, что реже всего подушки использовали в Венгрии (0%), Шотландии (4%), Канаде (8%) и Новой Зеландии (9%), чаще всего — в Китае (Гонконг — 80%, Пекин — 95% и Чунцин — 95%); показатели совместного сна с ребенком также сильно варьировали — от 2% в Турции до 88% в Китае [8].

Популяционных данных об организации сна младенцев в России нет. По данным исследования, проведенного в Республике Коми в 2015 г. (гг. Сыктывкар, Воркута и четыре сельских населенных пункта) путем опроса 510 матерей, обратившихся с младенцами на профилактический прием в детские поликлиники и фельдшерско-акушерские пункты, совместный сон с ребенком практиковали в разных населенных пунктах 37–58% семей, использовали для сна младенцев подушки — в 36–46% семей, допускали сон младенца в положении на животе — в 22–28% семей [9]. Опрос родителей, проживающих во Владивостоке (2024 г.), показал, что в каждой третьей семье младенцев, госпитализированных в отделение патологии детей раннего возраста детской больницы, практикуют сон с ребенком в одной кровати, две трети семей помещают в кроватку

Natalya N. Korableva¹, Vladimir S. Lebedev¹, Yana A. Munkhalova², Vera B. Egorova², Yuliya R. Zaripova³, Darina D. Varlamova³, Anna A. Usynina⁴, Irina M. Pastbina⁴, Natalya V. Efimova⁵

¹ Pitirim Sorokin Syktyvkar State University, Syktyvkar, Russian Federation

² North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russian Federation

³ Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russian Federation

⁴ Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russian Federation

⁵ Severodvinsk Medical Center for Infants, Severodvinsk, Russian Federation

Organization of Infant Sleep Environment and Parents' Characteristics Associated with Co-Sleeping with Infants: Cross Sectional Survey Study

Background. There is limited Russian data on infant sleep environment. Updating this data within large-scale studies, as well as identifying risk factors of unsafe organization of infant sleep environment are crucial for targeted preventive work and implementation of effective educational program. **Objective.** The aim of the study is to examine infant sleep environment organization and parents' characteristics associated with co-sleeping with children. **Methods.** The study included mothers of infants referred to a doctor in 8 children's out-patient clinics (in cities of Syktyvkar, Yakutsk, Petrozavodsk, Arkhangelsk, and Severodvinsk). Socio-demographic and behavioral characteristics of parents were recorded. The organization of infant sleep was evaluated by the presence of separate baby bed, its appearance, location, use of pillow, blanket, presence of any other objects in the bed, co-sleeping in the same bed with parents, baby's posture during sleep, use of special sleep devices and soother. **Results.** 2,990 mothers took part in the survey. Co-sleeping was practiced in 1849 (61.8%) families, allowed infant to sleep on the side or stomach — in 1133 (37.9%), confirmed the use of pillows — in 720 (24.1%). There are toys and care items in 1179 (39.9%) babies' beds during their sleep. According to multi-factor analysis: co-sleeping is associated with low (< 50 thousand rubles/month) family income — odds ratio (OR) 1.55 (95% confidence interval (CI) 1.30–1.86), artificial or mixed infant feeding — OR 0.55 (95% CI 0.47–0.64), and family alcohol intake — OR 0.65 (95% CI 0.42–0.99). **Conclusion.** High prevalence of unsafe organization of infant sleep environment was revealed. Modifiable risk factors are the infant's posture during sleep, use of soft bedding, and co-sleeping with the infant.

Keywords: survey, safe sleep, infant mortality, multi-centre study, organization of sleep environment, sudden infant death syndrome, co-sleeping, risk factors

For citation: Korableva Natalya N., Lebedev Vladimir S., Munkhalova Yana A., Egorova Vera B., Zaripova Yuliya R., Varlamova Darina D., Usynina Anna A., Pastbina Irina M., Efimova Natalya V. Organization of Infant Sleep Environment and Parents' Characteristics Associated with Co-Sleeping with Infants: Cross Sectional Survey Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2024;23(6):456–465. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i6.2837>

младенца дополнительные постельные принадлежности, тем самым увеличивая риск развития асфиксии во время сна, а каждый десятый ребенок спит в кровати, имеющей наклонную поверхность [10].

Факторы риска небезопасной организации пространства сна младенца также изучены в нескольких странах. По данным С.К. Shapiro-Mendoza и соавт. (США, 1993–2010 гг.), самыми сильными предикторами использования мягких постельных принадлежностей были молодой возраст матери, ее этническая принадлежность (афро- и латиноамериканцы), а также отсутствие у матерей высшего образования [5]. В другом американском исследовании (данные 2015 г.) показано, что совместный сон родителей и младенца был связан с грудным вскармливанием младенцев, наличием у младенцев какого-либо заболевания, а также отсутствием у детей отдельного спального места (кровати) [11]. Крупное шведское когортное исследование (дети, родившиеся в Западной Швеции в 2018 г.) показало, что вероятность совместного сна родителей и младенца выше при грудном вскармливании и ниже — при использовании пустышки [12].

Изучение факторов риска небезопасного сна младенца в России ранее не проводилось. Поэтому остается неизвестным, насколько факторы риска небезопасной организации сна в нашей стране сопоставимы с таковыми в экономически развитых странах. Изучение факторов риска необходимо в том числе и для целенаправленной профилактической работы и создания эффективной обучающей программы для родителей детей первого года жизни.

Цель исследования

Цель исследования — изучить организацию пространства сна детей первого года жизни и характеристики родителей, ассоциированные с совместным сном с младенцем.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено многоцентровое одномоментное опросное исследование.

Условия проведения

Согласно протоколу исследования, проведение опроса было запланировано среди родителей детей, проживающих в гг. Сыктывкар (Республика Коми), Архангельск и Северодвинск (Архангельская область), при участии двух университетов, входящих в консорциум «Арктическая медицина», — Сыктывкарского государственного университета им. Питирима Сорокина (г. Сыктывкар) и Северного государственного медицинского университета (г. Архангельск) в соответствии с планом совместных научных проектов консорциума (Приказ ректора Северного государственного медицинского университета № 118-ах от 31.05.2023). Однако после начала исследования в ходе проводимых консорциумом рабочих встреч и конференций представители еще двух участников консорциума — Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова (г. Якутск, Республика Саха (Якутия)) и Петрозаводского государственного университета (г. Петрозаводск, Республика Карелия) — изъявили желание присоединиться. После устного обсуждения дизайна и согласования условий участия исследовательская группа была расширена.

Ответственные исследователи из каждого университета на основании данных региональных/республиканских Министерств здравоохранения, представленных на официальных сайтах, составили перечень всех медицинских организаций, оказывающих первич-

ную медико-санитарную помощь детскому населению в пяти городах — Сыктывкаре, Якутске, Петрозаводске, Архангельске и Северодвинске (всего 2, 4, 4, 5 и 1 учреждение соответственно).

Администрации всех медицинских организаций ответственными исследователями были ознакомлены с целью, задачами и методами исследования. Участие медицинского учреждения в исследовании руководитель медицинской организации подтверждал устно. В участвующих учреждениях (согласие получено от администрации 8 медицинских организаций) проведены совещания с потенциальными исполнителями — врачами, в ходе которых повторно сообщали основные сведения из протокола исследования. В исследование включали врачей, давших устное добровольное согласие на проведение опроса. Всего в исследовании приняли участие 150 врачей-педиатров и 30 врачей других специальностей, оказывающих первичную медико-санитарную помощь детскому населению.

Период проведения исследования от начала контакта с медицинскими организациями до получения последних анкет — с 1 июня 2022 по 30 июня 2023 г.

Критерии соответствия

В исследование включали матерей детей в возрасте до 365 сут жизни, посетивших в плановом порядке или по иной причине врача-педиатра или врача другой специальности в одной из участвующих в исследовании медицинских организаций. Выборка не была сплошной, порядок включения матерей в исследование определялся врачами медицинских организаций произвольно. Критерии не включения в исследование и исключения из него запланированы не были.

Проведение опроса

Опросник

Изучение организации пространства сна ребенка первого года жизни проведено с помощью оригинального опросника «Организация сна ребенка первого года жизни», впервые использованного с этой целью в 2015 г. [9]. В настоящем исследовании применили модифицированный вариант этого опросника, выполнив следующие изменения: исключены вопросы об информированности матерей/родителей о СВСМ, добавлены вопросы о демографических, социальных и поведенческих характеристиках родителей: возраст и образование матери (согласно [4, 13]) и отца, наличие официальной регистрации брака (согласно [4]), суммарный доход семьи (согласно [4, 13]), курение и употребление алкоголя членами семьи (согласно [4, 13]) (пункты № 1–6 и 24–28 опросника, см. Приложение).

Об организации места и условиях сна ребенка судили по ответам на следующие вопросы: наличие отдельной кровати, ее вид и местонахождение (пункты № 7–9), использование матраса (и его характеристики), подушки, одеяла (включая способ использования) (№ 13–16), балдахина и бамперов (№ 18), специальных приспособлений для сна (№ 20), наличие в кровати предметов, способных вызвать асфиксию (№ 19), поза ребенка во время сна (№ 17), практика совместного сна (№ 10–12), применение пустышки при засыпании (№ 21), подготовка помещения (№ 22, 23). Дополнительно анализировали вид вскармливания младенца (пункт № 24) (согласно [14]).

Всего модифицированный опросник содержал 28 вопросов (см. Приложение). Организацию пространства сна ребенка первого года жизни изучали в соответствии с рекомендациями руководства Американской академии педиатрии по снижению младенческой смертности, ассоциированной со сном, обновленными в 2022 г. [1].

Процедура проведения опроса

Опросник выдавали матерям при посещении ими медицинской организации и обращении за медицинской помощью к врачу-педиатру или врачу другой специальности. После объяснения матери/родителям ребенка цели, задач исследования и демонстрации опросника, подлежащего заполнению, врачи запрашивали устное согласие на участие в анонимном опросе. После его получения матери/родителям ребенка предлагали заполнить опросник на бумаге (2 стороны листа формата А4), не покидая медицинского учреждения. Повторное включение в исследование исключали на основании подтверждения респондентом участия в анкетировании впервые.

В каждом из медицинских учреждений процедура заполнения опросника была организована с учетом особенностей учреждения; допускалось заполнение опросника в кабинете врача или в коридоре. Участников опроса предупреждали о возможности получить разъяснения по возникающим при заполнении опросника вопросам. Заполненные опросники матери/родители детей должны были вернуть сотруднику учреждения, проводившему опрос. Представители университетов — участников исследования осуществляли сбор заполненных опросников по мере их накопления в учреждениях, а также после окончания опроса в каждом городе с последующей одномоментной передачей руководителю исследования (Кораблева Н.Н., г. Сыктывкар).

Обработка данных

Данные из опросников были перенесены в электронные таблицы. Пропущенные значения (незаполненные поля в электронной базе данных) оставляли без изменений как пропуски (missing data). Ошибочные данные также представляли как пропуски. Для обнаружения ошибок ввода два исследователя, вводившие данные, осуществляли выборочную несистематическую перекрестную проверку по окончании ввода всех данных.

Возраст родителей ребенка анализировали как есть в виде количественной переменной, уровень образования — в 3 категориях: высшее (в том числе бакалавриат, магистратура/специалитет и/или аспирантура/ординатура; референсная категория), среднее специальное и среднее (1–11 классы общеобразовательной школы).

По признаку «семейное положение» выделяли следующие категории: замужние женщины (референсная категория), женщины с незарегистрированным браком, женщины, воспитывающие детей совместно с партнером, и одинокие матери.

Совокупный доход семьи определяли как составляющий < 50 и ≥ 50 тыс. руб. в месяц (референсная категория). Пороговое значение для дохода семьи определено по данным Росстата, согласно которым 50 тыс. руб./мес — наименьшее значение средней заработной платы в субъектах Российской Федерации в 2021 г. (https://rosstat.gov.ru/labor_market_employment_salaries).

Курение и ежедневное употребление алкоголя кем-либо в семье представляли в виде бинарных переменных с категориями «нет/да», вид вскармливания ребенка описывали также в виде бинарного признака, где 0 — это случаи искусственного и смешанного вскармливания, 1 — грудного вскармливания.

Статистический анализ

Необходимый объем выборки врачей и родителей младенцев предварительно не рассчитывали. Вместе с этим на этапе планирования исходили из того, что в исследование необходимо включить не менее 900 человек (родителей младенцев). При определении этого объема исходили

из необходимости увеличить размер выборки вдвое от объема исследования, проведенного в 2015 г. [9].

Анализ данных выполнен с использованием пакета статистических программ SPSS Statistics, версия 29.0 (IBM SPSS Software, США). Описание количественных показателей выполнено с указанием медианы (1-й; 3-й квартили). Сравнение количественных данных (возраста матери и отца) в группах выполнено с использованием критерия Манна – Уитни, сравнение категориальных переменных — критерия хи-квадрат Пирсона.

С целью определения независимых предикторов совместного сна с младенцем как одного из наиболее распространенных управляемых факторов риска смерти ребенка в колыбели [15–17] проведен многофакторный логистический регрессионный анализ. В него включали переменные из числа социально-демографических и поведенческих характеристик родителей, ассоциированных (при $p < 0,05$) с зависимой переменной при одномерном анализе. Включение переменных в многофакторную модель проводили одновременно (метод «enter»). Удаление из модели статистически незначимых (при $p \geq 0,10$) переменных проводили на основании автоматического алгоритма пошагового (stepwise) исключения.

Ассоциацию независимых переменных с зависимой переменной описывали с указанием отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Описание многофакторной модели выполнено с указанием коэффициента детерминации (R^2 , часть дисперсии зависимой переменной, которую можно объяснить с помощью модели логистической регрессии), рассчитанного по методу Nagelkerke. Кроме того, для многофакторной модели автоматически рассчитывалась вероятность наступления предсказываемого события (совместного сна с ребенком), которая трансформировалась в бинарный признак на основании порогового значения вероятности, равного 0,5. Для этого признака определяли значения чувствительности (доля истинно положительных результатов) и специфичности (доля истинно отрицательных результатов) предсказания.

Этическая экспертиза

Проведение опроса запланировано в рамках научно-исследовательской работы «Безопасность сна младенца: анализ ситуации на Европейском Севере России» консорциума «Арктическая медицина». Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом Северного государственного медицинского университета (протокол № 01/04-22 от 29.04.2022). Информированное добровольное согласие от респондентов не получали, так как опрос был анонимным.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки исследования

Общее количество матерей с детьми в возрасте до 365 сут, обратившихся в участвующие медицинские организации в период проведения исследования, не фиксировали. Всего получено 2990 опросников, в том числе из Сыктывкара — 927, Якутска — 1004, Петрозаводска — 607, Архангельска и Северодвинска (суммарно) — 452. Часть вопросов респонденты оставили без ответа; доля ответивших на каждый из вопросов учтена при анализе результатов.

Организация пространства сна младенцев

Описание организации места и условий сна младенцев представлено в табл. 1. Почти в 3% семей у младенца не было собственной кровати. Каждая вторая семья предпочитает классическую модель кровати для ребенка. В двух случаях из трех кроватка младенца располагается согласно требованиям безопасности — в одной комнате рядом с родительской кроватью.

Таблица 1. Организация пространства и условий сна ребенка первого года жизни**Table 1.** Organization of infant sleep environment

Показатели	Ответившие на вопрос, абс. (%)	Варианты ответов	Результаты, абс. (%)
Наличие детской кровати	2376 (79,5)	да	2306 (97,1)
Вид кровати	2376 (79,5)	классическая деревянная кровать-колыбель кровать-трансформер кровать-манеж кровать-люлька приставная кровать	1178 (49,6) 367 (15,4) 351 (14,8) 204 (8,6) 95 (4,0) 181 (7,6)
Расположение кровати	2963 (99)	в комнате с родителями рядом в комнате с родителями у противоположной стены в отдельной комнате	1961 (66,1) 765 (25,9) 237 (8,0)
Совместный сон с младенцем в одной кровати	2990 (100)	да	1849 (61,8)
Может ли ребенок во время дневного сна быть размещен не в своей кроватке?	2990 (100)	да	1697 (56,8)
Может ли ребенок во время ночного сна быть размещен не в своей кроватке?	2990 (100)	да	793 (26,5)
Вид матраса	2834 (94,8)	жесткий мягкий пружинный беспружинный с синтетической набивкой с натуральной набивкой	1725 (60,9) 518 (18,3) 213 (7,5) 82 (2,9) 102 (3,6) 194 (6,8)
Использование подушки во время сна ребенка (в том числе ортопедической)	2990 (100)	да	720 (24,1)
Использование одеяла	2990 (100)	да	2270 (75,9)
Соблюдение правил безопасности при использовании одеяла (до уровня груди, подворачивая края под матрас)	2270 (75,9)	да	815 (35,9)
Балдахин и бортики в кровати младенца	2990 (100)	да	1122 (37,5)
Наличие в кровати посторонних предметов в период сна ребенка (игрушек, одежды, предметов ухода)	2955 (98,8)	да	1179 (39,9)
Использование специальных устройств или приспособлений для сна (позиционер, кокон, спальный мешок)	2990 (100)	да	507 (16,7)
Преимущественная поза ребенка во время сна	2966 (99,1)*	на спине на боку на животе	1718 (57,9) 999 (33,7) 426 (14,3)
Использование пустышки при засыпании	2990 (100)	да	1868 (62,8)
Проветривание помещения перед сном	2990 (100)	да	2663 (87,7)
Проветривание помещения в период сна	2990 (100)	да	87 (2,9)

Примечание. <*> — участники опроса могли выбрать более одного варианта ответа.

Note. <*> — respondents could choose several answers.

Одновременно с этим более 60% родителей практикуют совместный сон в одной кровати с младенцем. Почти 40% опрошенных отметили присутствие хотя бы одного постороннего предмета (игрушки, одежда, предметы ухода) в кроватке малыша во время его сна, в 22,2% случаев речь шла о присутствии в кроватке нескольких посторонних предметов одновременно. Более чем в 40% случаев выбирается небезопасная поза сна младенца — на боку или животе. Вместе с этим 6% матерей указали на сочетание указанных небезопасных поз во время одного эпизода сна младенца, 61% — на сочетание поз «на спине» и «на боку». Использование пустышки при засыпании отметили более половины опрошенных. Проветривание помещения для сна осуществляется преимущественно перед сном, но не во время сна ребенка первого года жизни (см. табл. 1).

Характеристика семей

Возраст матерей и отцов в половине семей варьировал в пределах от 26 до 35 лет (табл. 2). Большинство

(около половины) родителей имели высшее образование. Преобладали семьи с официально зарегистрированным браком и доходом семьи более 50 тыс. руб./мес.

Почти в 40% семей курит (табак и/или электронные сигареты) хотя бы один из родителей ребенка (в большинстве случаев — отец), в 8% семей курят оба родителя. Ежедневное употребление алкоголя в семье хотя бы одним из ее членов отметили менее 5% опрошенных. На грудном вскармливании на момент проведения опроса (из 2984 ответивших на вопрос) находились 1456 (48,7%) детей первого года жизни, на искусственном и смешанном — 1528 (51,1%).

Сравнительный анализ распространенности социально-демографических и поведенческих характеристик родителей в опрошенных семьях показал, что совместный сон с ребенком чаще практиковали в семьях с более молодыми родителями, в семьях, члены которых реже прибегали к ежедневному употреблению алкоголя, семьи с более низким совокупным доходом, одинокие жен-

Таблица 2. Социально-демографические и поведенческие характеристики родителей в зависимости от приверженности практике совместного сна с младенцем

Table 2. Socio-demographic and behavioral characteristics of parents according to adherence to co-sleeping with an infant

Характеристики	Количество заполненных анкет, абс. (%)	Семьи, не практикующие совместный сон с младенцем		Семьи, практикующие совместный сон с младенцем		p
		Количество анкет, абс.	Значение	Количество анкет, абс.	Значение	
Возраст матери, годы	2983 (99,8)	1138	30 (26; 34)	1845	29 (25; 33)	< 0,001
Возраст отца, годы	2750 (92,0)	1069	32 (28; 37)	1681	31 (28; 35,5)	< 0,001
Образование матери, абс. (%) • высшее • среднее специальное • среднее	2981 (99,7)	1138	601 (52,8) 412 (36,2) 125 (11,0)	1843	1010 (54,8) 629 (34,1) 204 (11,1)	0,500
Образование отца, абс. (%) • высшее • среднее специальное • среднее	2808 (93,9)	1094	547 (50,0) 399 (36,5) 148 (13,5)	1714	808 (47,1) 667 (38,9) 239 (13,9)	0,322
Семейное положение, абс. (%) • брак зарегистрирован • брак не зарегистрирован • одинокая мать	2988 (99,9)	1140	846 (74,2) 241 (21,1) 53 (4,6)	1848	1332 (72,1) 367 (19,9) 149 (8,1)	0,001
Совокупный доход семьи < 50 тыс. руб./мес, абс. (%)	2990 (100)	1141	287 (25,2)	1849	660 (35,7)	< 0,001
Курящие в семье, абс. (%)	2990 (100)	1141	424 (37,2)	1849	716 (38,7)	0,393
Ежедневное употребление алкоголя в семье, абс. (%)	2990 (100)	1141	52 (4,6)	1849	51 (2,8)	0,009

щины, а также при грудном вскармливании младенцев (1010/1846 (54,7%) в сравнении с 446/1138 (39,2%) при искусственном или смешанном вскармливании соответственно; $p < 0,001$) (см. табл. 2).

Предикторы совместного сна с младенцем

В результате многофакторного анализа было установлено, что совместный сон родителей с младенцем в одной кровати ассоциирован с относительно низким суммарным доходом семьи, а также с грудным вскармливанием младенца. Кроме того, вероятность совместного сна с младенцем была ниже при ежедневном употреблении алкоголя в семье (табл. 3). Чувствительность предсказания многофакторной модели (рассчитываемая вероятность $\geq 0,5$) составила 89,3% (1497/1677), специфичность — 20,8% (221/1064).

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Более половины семей, участвовавших в исследовании, не выполняют современных рекомендаций по организации безопасного сна младенцев, практикуя совместный сон, допуская сон младенца на животе, используя

подушки и допуская присутствие в кроватке младенца игрушек и предметов ухода. Вероятность того, что младенец во время сна будет находиться в потенциально опасных условиях, а именно в одной кровати с родителями, выше в семьях с низким доходом и при грудном вскармливании, ниже — при злоупотреблении алкоголем в семье.

Ограничения исследования

Анонимный опрос, в отличие от интервьюирования, по нашему мнению, формирует у опрашиваемого ощущение большей свободы и проходит, как правило, в менее напряженной обстановке, в удобном временном и скоростном режиме, приводя к более обоснованным ответам. Одновременно с этим на качество получаемой при анонимном опросе информации могут повлиять незаинтересованность респондента, отсутствие материального и нематериального стимулирования, а также желание респондентов скрыть стигматизирующую информацию (например, информацию о курении или употреблении алкоголя в семье). Также следует упомянуть о возможной ошибке отбора, поскольку выборка исследования не была популяционной, а в опросе приняли участие только добровольцы и только матери, проживающие в север-

Таблица 3. Независимые предикторы совместного сна родителей с младенцем: результаты многофакторного регрессионного анализа ($n = 2741$)

Table 3. Independent predictors of parental-infant co-sleeping: results of multivariate regression analysis ($n = 2741$)

Характеристики	ОШ (95% ДИ)
Совокупный месячный доход семьи < 50 тыс. руб./мес	1,55 (1,30–1,86)
Ежедневное употребление алкоголя в семье	0,65 (0,42–0,99)
Искусственное/смешанное вскармливание ребенка	0,55 (0,47–0,64)

Примечание. Коэффициент детерминации для многофакторной модели (R^2) равен 0,052. Наибольшее количество пропусков ($n = 250$) связано с отсутствием данных о возрасте отца (переменная не включена в модель из-за отсутствия статистической связи с зависимой переменной).

Note. Determination coefficient for multifactor model (R^2) is 0,052. The highest number of missing values ($n = 250$) is associated with lack of father age data (variable was not included in the model due to lack of statistical association with the dependent variable).

ных городах России. Как следствие, распространение результатов исследования на генеральную совокупность может быть выполнено с осторожностью. И наконец, ограничением исследования является использование в качестве зависимой переменной при многофакторном анализе факта совместного (в одной кровати) сна родителей с младенцем. Очевидно, это суррогатная характеристика безопасности сна, тогда как «твердой конечной точкой» для ее оценки являются случаи смерти младенцев в кровати. Не исключено, что использование именно этих событий для оценки безопасности организации сна изменит спектр факторов риска, а значит, и наше представление об эффективных мерах профилактики.

Интерпретация результатов исследования Динамика показателей организации пространства сна младенцев в России

Отсутствие отдельной кровати у ребенка отметили 3% респондентов, что сопоставимо с результатами ранее опубликованного российского исследования [9] и свидетельствует об использовании для сна ребенка первого года жизни непригодных устройств, например колясок, кресел, дивана или родительской кровати. При этом по сравнению с 2014–2015 гг. частота использования кровати-колыбели, кровати-трансформера, манежа, люльки увеличилась (кровать-колыбели — с 13 до 15%, кровать-трансформера — с 7 до 15%, манежа — с 5 до 9%, люльки — с 2 до 4%) [9]. Приставную кровать для сна младенцев использовали в 8% семей (данный вариант не был включен в анкету предыдущего исследования).

Положительная динамика частоты использования перечисленных вариантов детских кроватей связана, по нашему мнению, не только с расширением ассортимента данной продукции и рекламой, оказывающей влияние на выбор родителей, но и ростом финансового благосостояния населения России (по данным Росстата, покупательная способность среднемесячной номинальной начисленной зарплаты по некоторым непродовольственным товарам (например, одежда для детей школьного возраста) в период с 2015 по 2022 г. увеличилась на 17%; <https://rosstat.gov.ru/folder/13397#>).

Сопоставимые результаты в сравнении с результатами раннего исследования [9] получены в настоящем исследовании в отношении расположения кровати младенца (две трети — в комнате с родителями, рядом), наличия в кроватке посторонних предметов и использования пустышки при засыпании. Использование подушки для сна ребенка первого года жизни в сравнении с 2014–2015 гг. уменьшилось в два раза (с 41 до 24%), балдахина и бортиков — почти на 45% (с 55 до 38%), что косвенно свидетельствует о лучшей информированности современных родителей в вопросах организации безопасных условий сна ребенка.

Следует упомянуть, что информированность родителей в данных вопросах в России ранее не изучали, и это может стать темой будущих исследований.

С 2014–2015 гг. отмечено значительное увеличение частоты использования специальных устройств для сна младенцев (с 6 до 17%). В настоящее время широко распространена реклама таких устройств (позиционер, гнездо, кокон), безосновательно утверждающая, что эти устройства «снижают риск синдрома внезапной смерти младенцев» [1].

Организация пространства сна младенцев в мире

Сон младенца на спине в настоящем исследовании отметили более половины опрошенных матерей, на боку — каждая третья, на животе — каждая 10-я. В более раннем исследовании [9] указанное положение во время

сна отметили две трети, каждая вторая и каждая пятая опрошенная соответственно.

Неблагоприятной следует считать тенденцию к увеличению совместного сна с ребенком в одной кровати (с 49 до 62%). Совместный сон с младенцем в одной кровати или на одной поверхности является наиболее обсуждаемым и изучаемым фактором риска реализации жизнеугрожающих ситуаций, в том числе СВСМ. Показано, что риск СВСМ выше при совместном сне с младенцем в первые 12 нед его жизни [16], у курящих родителей [15,16], употребляющих алкоголь/психоактивные вещества [15], а также при организации сна на диване [18]. При этом, согласно мнению антропологов, «нет такого понятия, как младенческий сон, нет такого понятия, как грудное вскармливание, есть только “сон на груди”», что указывает на важность совместного сна, в том числе и для сохранения, поддержки и укрепления грудного вскармливания [19].

Анализ проблемы совместного сна с младенцем в международном масштабе указывает на методологические проблемы исследований, посвященных данному вопросу (разные методы, разные анкеты и др.), полноту распространности в различных этнических и культурных группах [20]. Представляются обоснованными призывы [20] к объединению усилий психологов, антропологов и педиатров для изучения культурных, этнических, религиозных особенностей организации сна младенцев.

Согласно современным рекомендациям [1], совместное использование кровати не рекомендовано ни при каких обстоятельствах. Более того, родители должны быть проинформированы о том, что базовый риск развития жизнеугрожающих событий или наступления смерти в возрасте до 4 мес при совместном сне с младенцем увеличивается в 5–10 раз у доношенных детей с нормальной массой тела при рождении, даже если ни один из родителей не курит, а ребенок находится на грудном вскармливании; в 2–5 раз у недоношенных или детей с низкой массой тела при рождении, даже если ни один из родителей не курит, а также при совместном использовании мягких постельных принадлежностей, таких как подушки или одеяла [1].

Неадекватную практику организации пространства сна демонстрируют и недавние исследования, проведенные в экономически развитых странах. О сопоставимой с полученной в нашем исследовании частоте использования подушки для сна младенцев (22%), мягких постельных принадлежностей (38%), позиционеров / гнезд / специальных устройств (11%), в меньшей степени — бамперов (6%) заявили австралийские исследователи [4].

В Турции подушка для сна детей первого года жизни используется чаще — в 77%, при этом подушку, как правило, используют матери с образованием менее 5 лет [21]. Размещение кровати младенца в одной комнате рядом с родителями сопоставимо в Швеции (66%) [22] и США (от 66 до 92% среди испаноязычных матерей в зависимости от страны рождения матери) [23] и менее распространено в тайских семьях (39%) [24]. Также сопоставима в американской (51%) [6] и шведской когортах (до 3 мес — 16%, от 3 до 5 — 29%, от 6 до 8 — 36%, от 9 до 12 мес — 43%) частота случаев сна младенцев в небезопасной позе («не на спине») [24], тогда как в японских семьях [7] преобладает безопасная практика — «сон на спине» (в почти 97% случаев).

Одновременно с этим можно констатировать выраженную вариативность распространенности совместного сна родителей с младенцем — от 7% в Великобритании [25] до 89% в Индии [26]. Подобно данным нашего исследования, большая распространенность

(77%) совместного сна младенца в одной кровати с родителем показана и в австралийском исследовании [4].

Следует отметить, что в США действуют стандарты безопасности Комиссии по безопасности потребительских товаров (Consumer Product Safety Commission, CPSC), веб-сайты которой рекомендуются изучать родителям и медицинским работникам, чтобы убедиться, что детская кровать соответствует требованиям безопасности и не была отозвана [1]. Например, в 2019 г. CPSC совместно с производителем Fisher-Price выпустила заявление о прекращении распространения кроваток Rock 'n Play Sleeper из-за сообщений о случаях смерти младенцев, которые произошли в данной модели при перемещении младенцев [27].

Предикторы небезопасной организации сна младенцев

По данным нашего исследования, самым мощным предиктором совместного сна с младенцем является низкий доход семьи. Одновременно нами отмечено, что повышает вероятность совместного сна с младенцем его грудное вскармливание. Сопоставимые результаты получены в американском [28], шведском [29] и австралийском [30] исследованиях. В исследовании, проведенном в Саудовской Аравии (2021 г.), продемонстрировано, что совместный сон с ребенком ассоциировал с более высоким уровнем образования матери [13]. Эта связь в нашем исследовании подтверждена не была. Также нами обнаружена низкая вероятность совместного сна ребенка в одной кровати с родителями при ежедневном употреблении алкоголя в семье. Объяснением этого может быть сознательное ограничение матерями совместного с родителями сна ребенка в присутствии нетрезвого отца. Мы не квалифицируем эту ассоциацию как имеющую протективное значение в плане совместного сна и, в более широком понимании, в плане профилактики СВСМ, поскольку прием алкоголя родителями ребенка является установленным фактором риска СВСМ [1].

Грудное вскармливание ребенка, ассоциированное, по нашим данным, с совместным сном младенца с родителями, было включено и в модель, предложенную американскими исследователями, интервьюировавшими выписанных из госпиталя родильниц в первые 72 ч пребывания дома [11]. Риск совместного сна снижался при наличии у ребенка заранее подготовленного отдельного спального места (кроватки) и возможности обратиться по телефону за помощью к медицинской сестре.

Выделенные в настоящем исследовании три независимых предиктора совместного сна родителей с младенцем позволяли предсказывать нежелательную практику организации сна ребенка с высокой чувствительностью и низкой специфичностью, что указывает на потенциал применения в качестве модели для скрининга. Однако следует подчеркнуть, что эта модель должна пройти этап валидации и только при подтверждении ее практической ценности может быть рекомендована участковым врачам-педиатрам для скрининга на этапе дородового патронажа для своевременного проведения работы с семьей по профилактике СВСМ и младенческих смертей от других причин, ассоциированных со сном.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящее исследование выявило, что небезопасная организация пространства сна младенцев продолжает оставаться распространенной практикой в российских семьях. Риск нахождения младенца во время сна в потенциально опасных условиях, а именно в одной кровати с родителями, повышен в семьях с низким доходом и при

грудном вскармливании. Отсутствие единой национальной программы по организации безопасного сна младенцев, основанной на принципах доказательной медицины, с четкими, обязательными к внедрению рекомендациями по профилактике СВСМ делает организацию и координацию работы по снижению младенческой смертности от управляемых причин менее эффективной.

ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Авторы статьи выражают признательность матерям младенцев, согласившимся принять участие в опросе, а также врачам-педиатрам и врачам-специалистам медицинских организаций, оказывающих первичную медико-санитарную помощь детскому населению городов Якутска, Сыктывкара, Петрозаводска, Архангельска, Северодвинска, принявшим участие в исследовании.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors express their gratitude to infants' mothers who have agreed to participate in the survey, as well as to pediatricians and specialists of medical facilities providing primary healthcare to the children in the cities of Yakutsk, Syktvykar, Petrozavodsk, Arkhangelsk, Severodvinsk, involved in the study.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ВКЛАД АВТОРОВ

Н.Н. Кораблева — обоснование концепции исследования, проектирование методологии исследования, сбор данных, анализ полученного материала, редактирование.

В.С. Лебедев — сбор данных, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученного материала, написание текста рукописи.

Я.А. Мунхалова — обоснование концепции исследования, сбор данных, анализ полученного материала, редактирование.

В.Б. Егорова — сбор данных, анализ полученного материала, написание текста рукописи.

Ю.Р. Зарипова — обоснование концепции исследования, сбор данных, анализ полученного материала, редактирование.

Д.Д. Варламова — сбор данных, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученного материала.

А.А. Усынина — обоснование концепции исследования, проектирование методологии исследования, сбор данных, статистическая обработка полученного материала, редактирование.

И.М. Пастбина — сбор данных, анализ полученного материала, написание текста рукописи.

Н.В. Ефимова — сбор данных, анализ полученного материала.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Natalya N. Korableva — validation of the study concept, study methodology, data collection, received data analysis, manuscript editing.

Vladimir S. Lebedev — data collection, review of publications on the manuscript topic, received data analysis, manuscript writing.

Yana A. Munkhalova — validation of the study concept, data collection, received data analysis, manuscript editing.

Vera B. Egorova — data collection, received data analysis, manuscript writing.

Yuliya R. Zaripova — validation of the study concept, data collection, received data analysis, manuscript editing.

Darina D. Varlamova — data collection, review of publications on the manuscript topic, received data analysis.

Anna A. Usynina — validation of the study concept, study methodology, data collection, statistical processing of the received data, manuscript editing.

Irina M. Pastbina — data collection, received data analysis, manuscript writing.

Natalya V. Efimova — data collection, received data analysis.

ORCID

Н.Н. Кораблева

<https://orcid.org/0000-0001-8195-8111>

В.С. Лебедев

<https://orcid.org/0009-0008-1042-2430>

Я.А. Мунхалова

<https://orcid.org/0000-0002-9657-5612>

В.Б. Егорова

<https://orcid.org/0000-0003-3051-5251>

Ю.Р. Зарипова

<https://orcid.org/0000-0002-6907-2382>

Д.Д. Варламова

<https://orcid.org/0000-0002-4015-5109>

А.А. Усынина

<https://orcid.org/0000-0002-5346-3047>

И.М. Пастбина

<https://orcid.org/0000-0003-1475-1529>

Н.В. Ефимова

<https://orcid.org/0009-0007-2337-2631>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Moon RY, Carlin RF, Hand I, et al. Sleep-Related Infant Deaths: Updated 2022 Recommendations for Reducing Infant Deaths in the Sleep Environment. *Pediatrics*. 2022;150(1):e2022057990. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2022-057990>
2. Shapiro-Mendoza CK, Parks S, Lambert AE, et al. The Epidemiology of Sudden Infant Death Syndrome and Sudden Unexpected Infant Deaths: Diagnostic Shift and other Temporal Changes. In: *SIDS Sudden Infant and Early Childhood Death: The Past, the Present and the Future*. Duncan JR, Byard RW, eds. Adelaide (AU): University of Adelaide Press; 2018. Ch. 13. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513373>. Accessed on October 10, 2024.
3. Gao Y, Schwebel DC, Hu G. Infant Mortality Due to Unintentional Suffocation Among Infants Younger Than 1 Year in the United States, 1999–2015. *JAMA Pediatr*. 2018;172(4):388–390. doi: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.4887>
4. Cole R, Young J, Kearney L, Thompson JMD. Infant care practices and parent uptake of safe sleep messages: a cross-sectional survey in Queensland, Australia. *BMC Pediatr*. 2020;20(1):27. doi: <https://doi.org/10.1186/s12887-020-1917-5>
5. Shapiro-Mendoza CK, Colson ER, Willinger M, et al. Trends in infant bedding use: National Infant Sleep Position study, 1993–2010. *Pediatrics*. 2015;135(1):10–17. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2014-1793>
6. Salm Ward TC, Kanu FA, Anderson AK. Trends and Factors Associated with Breastfeeding and Infant Sleep Practices in Georgia. *J Community Health*. 2018;43(3):496–507. doi: <https://doi.org/10.1007/s10900-017-0442-4>
7. Hirabayashi M, Yoshinaga M, Nomura Y, et al. Environmental risk factors for sudden infant death syndrome in Japan. *Eur J Pediatr*. 2016;175(12):1921–1926. doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-016-2786-7>
8. Nelson EA, Taylor BJ, Jenik A, et al. International Child Care Practices Study: infant sleeping environment. *Early Hum Dev*. 2001;62(1):43–55. doi: [https://doi.org/10.1016/s0378-3782\(01\)00116-5](https://doi.org/10.1016/s0378-3782(01)00116-5)
9. Кораблева Н.Н., Трофимова Е.В., Гарипова Д.В. и др. Безопасное пространство сна младенцев: анализ ситуации на Европейском Севере России // *Российский педиатрический журнал*. — 2015. — Т. 18. — № 6. — С. 4–9. [Korableva NN, Trofimova EV, Garipova DV, et al. Safe Sleep Space for Infants: Analysis of the Situation in the European North of Russia. *Rossiyskiy Peditricheskiy Zhurnal*. 2015;18(6):4–9. (In Russ.)]
10. Монид Е.В., Савченко П.А. Обеспечение безопасности сна младенцев для профилактики возникновения синдрома внезапной детской смерти // *Международный журнал гуманитарных и естественных наук*. — 2024. — № 5-5. — С. 27–31. — doi: <https://doi.org/10.24412/2500-1000-2024-5-5-27-32> [Monid EV, Savchenko PA. Ensuring the safety of infants' sleep to prevent the

- occurrence of sudden infant death syndrome. *International Journal of Humanities and Natural Sciences*. 2024;(5-5):27–31. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.24412/2500-1000-2024-5-5-27-32>]
11. Heere M, Moughan B, Alfonsi J, et al. Factors Associated With Infant Bed-Sharing. *Glob Pediatr Health*. 2017;4:2333794X17690313. doi: <https://doi.org/10.1177/2333794X17690313>
 12. Wennergren G, Strömberg Celind F, Goksör E, Alm B. Swedish survey of infant sleep practices showed increased bed-sharing and positive associations with breastfeeding. *Acta Paediatr*. 2021;110(6):1835–1841. doi: <https://doi.org/10.1111/apa.15719>
 13. Al-Shehri H, Almozaai R, Kariri M, et al. Factors Associated with Safe Infant Sleep Practices in Saudi Arabia. *Pediatric Health Med Ther*. 2021;12:533–541. doi: <https://doi.org/10.2147/PHMT.S343535>
 14. Thompson JMD, Tanabe K, Moon RY, et al. Duration of Breastfeeding and Risk of SIDS: An Individual Participant Data Meta-analysis. *Pediatrics*. 2017;140(5):e20171324. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2017-1324>
 15. Kim TH, Lee H, Woo S, et al. Prenatal and postnatal factors associated with sudden infant death syndrome: an umbrella review of meta-analyses. *World J Pediatr*. 2024;20(5):451–460. doi: <https://doi.org/10.1007/s12519-024-00806-1>
 16. Vennemann MM, Hense HW, Bajanowski T, et al. Bed sharing and the risk of sudden infant death syndrome: can we resolve the debate? *J Pediatr*. 2012;160(1):44–48.e2. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.06.052>
 17. Tappin D, Mitchell EA, Carpenter J, et al. Bed-sharing is a risk for sudden unexpected death in infancy. *Arch Dis Child*. 2023;108(2):79–80. doi: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2021-322480>
 18. MacFarlane ME, Thompson JMD, Wilson J, et al. Infant Sleep Hazards and the Risk of Sudden Unexpected Death in Infancy. *J Pediatr*. 2022;245:56–64. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2022.01.044>
 19. McKenna JJ, Gettler LT. There is no such thing as infant sleep, there is no such thing as breastfeeding, there is only breastsleeping. *Acta Paediatr*. 2016;105(1):17–21. doi: <https://doi.org/10.1111/apa.13161>
 20. Mileva-Seitz VR, Bakermans-Kranenburg MJ, Battaini C, Luijk MP. Parent-child bed-sharing: The good, the bad, and the burden of evidence. *Sleep Med Rev*. 2017;32:4–27. doi: <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2016.03.003>
 21. Yikilkan H, Unalan PC, Cakir E, et al. Sudden infant death syndrome: how much mothers and health professionals know. *Pediatr Int*. 2011;53(1):24–28. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1442-200X.2010.03202>
 22. Möllborg P, Wennergren G, Norvenius SG, Alm B. Bed-sharing among six-month-old infants in western Sweden. *Acta Paediatr*. 2011;100(2):226–230. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2010.02008.x>

23. Provini LE, Corwin MJ, Geller NL, et al. Differences in Infant Care Practices and Smoking among Hispanic Mothers Living in the United States. *J Pediatr*. 2017;182:321–326.e1. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.11.053>

24. Strömberg Celind F, Wennergren G, Möllborg P, et al. Area-based study shows most parents follow advice to reduce risk of sudden infant death syndrome. *Acta Paediatr*. 2017;106(4):579–585. doi: <https://doi.org/10.1111/apa.13711>

25. Ball HL, Moya E, Fairley L, et al. Bed- and sofa-sharing practices in a UK biethnic population. *Pediatrics*. 2012;129(3):e673–e681. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2011-1964>

26. Nongkynrih R, Cutinho SP, D'Almeida V. A Study on Knowledge and Practice on Maternal Bed sharing Among Mothers in A Selected Hospital at Mangalore. *Nitte Univ J Health Sci*. 2017;7(4):3–7.

27. CPSC ALERT: CPSC and Fisher-Price Warn Consumers About Fisher-Price Rock 'N Play Due to Reports of Death When Infants

Roll Over in the Product. Release Date: April 05, 2019. Release Date: April 05, 2019. Available online: <https://www.cpsc.gov/Newsroom/News-Releases/2019/CPSC-ALERT-CPSC-and-Fisher-Price-Warn-Consumers-About-Fisher-Price-Rock-N-Play-Due-to-Reports-of-Death-When-Infants-Roll-Over-in-the-Product>. Accessed on December 12, 2024.

28. Blair PS, Ball HL, Pease A, Fleming PJ. Bed-sharing and SIDS: an evidence-based approach. *Arch Dis Child*. 2023;108(4):e6. doi: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2021-323469>

29. Möllborg P, Wennergren G, Almqvist P, Alm B. Bed sharing is more common in sudden infant death syndrome than in explained sudden unexpected deaths in infancy. *Acta Paediatr*. 2015;104(8):777–783. doi: <https://doi.org/10.1111/apa.13021>

30. Cunningham HM, Vally H, Bugeja L. Bed-Sharing in the First 8 Weeks of Life: An Australian Study. *Matern Child Health J*. 2018;22(4):556–564. doi: <https://doi.org/10.1007/s10995-017-2424-7>

ПРИЛОЖЕНИЕ

Опросник «Безопасный сон младенца: анализ ситуации на Европейском севере России»

1. Возраст матери (полных лет на момент опроса)
2. Образование матери (начальное общее (1–4 класса); основное общее (5–9 классов); среднее общее (10–11 классов); среднее специальное; высшее (бакалавриат); высшее (магистратура/специалитет); высшее (аспирантура/ординатура); нет образования)
3. Зарегистрирован ли брак? (да; нет; воспитываю ребенка одна; воспитываю ребенка с мужем)
4. Возраст отца (полных лет на момент опроса)
5. Образование отца (начальное общее (1–4 класса); основное общее (5–9 классов); среднее общее (10–11 классов); среднее специальное; высшее (бакалавриат); высшее (магистратура/специалитет); высшее (аспирантура/ординатура); нет образования)
6. Доход семьи (общий в месяц) (< 50; > 50 тыс. руб.)
7. Есть ли у ребенка отдельная кровать? (да; нет)
8. Отметьте вид кровати (классическая деревянная; кровать-колыбель; приставная кровать; кровать-трансформер; кровать-манеж; кровать-люлька)
9. Где находится кровать? (в комнате с родителями рядом; в комнате с родителями у противоположной стены; в отдельной комнате)
10. Используете ли совместный сон с ребенком (в одной кровати)? (да; нет)
11. Может ли ребенок во время дневного сна быть размещен не в своей кроватке (например, на диване, кресле, шезлонге, электронных качелях и др.)? (да; нет)
12. Может ли ребенок во время ночного сна быть размещен не в своей кроватке (например, на диване, кресле, шезлонге, электронных качелях и др.)? (да; нет)
13. Какой используете матрас? (жесткий; мягкий; пружинный; беспружинный; с синтетической набивкой; с натуральной набивкой)
14. Используется ли подушка во время сна ребенка (в том числе ортопедическая)? (да; нет)
15. Используется ли одеяло во время сна ребенка? (да; нет)
16. Укрываете ребенка одеялом до уровня груди, подворачивая края под матрас? (да; нет)
- 17*. Преимущественная поза ребенка во время сна (сон на спине; сон на боку; сон на животе)
18. Используете ли вы балдахин и бамперы в кроватке ребенка? (да; нет)
19. Наличие в кроватке: мягких игрушек (да; нет); одежды (да; нет); пеленок (да; нет)
20. Используете ли вы специальные приспособления для сна (позиционер, кокон, спальный мешок, др.)? (да; нет)
21. Используется ли пустышка ребенком при засыпании? (да; нет)
22. Проветриваете ли вы помещение перед сном? (да; нет)
23. Проветривается ли помещение во время сна? (да; нет)
24. Вскармливание ребенка: грудное (на настоящее время; до __ месяцев); искусственное (с возраста __ месяцев); смешанное (с возраста __ месяцев)
25. Есть ли в семье курящие? (да; нет)
- 26*. Кто пользуется сигаретами (в том числе электронными)? (мать; отец; родственники; совместно проживающие)
27. Есть ли в семье употребляющие алкоголь ежедневно? (да; нет)
- 28*. Если вы ответили «да» на предыдущий вопрос, укажите кто (мать; отец; родственники; совместно проживающие)

Примечание. <*> — участники опроса могли выбрать нескольких вариантов ответа.

Note. <*> — respondents could choose several answers.

Г.А. Каркашадзе¹, А.И. Фирумянц¹, Н.С. Шилко¹, Н.С. Сергиенко¹, Ю.В. Нестерова¹, Л.М. Яцык¹, Е.Н. Руденко¹, М.И. Полле¹, Т.А. Салимгареева¹, Т.Ю. Гогберашвили¹, Н.С. Сергеева¹, Т.А. Константиныди¹, С.Х. Садиллоева¹, М.А. Куракина¹, В.В. Дьяченко¹, И.А. Поваляева¹, Е.В. Богданов¹, А.И. Рыкунова¹, Е.А. Вишнева^{1, 2}, Е.В. Кайтукова^{1, 2}, К.Е. Эфендиева^{1, 2}, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2}

¹ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБОУ ВО «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация

² РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Пироговский Университет), Москва, Российская Федерация

Структурная морфометрия головного мозга у детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивности и коморбидными легкими когнитивными нарушениями

Контактная информация:

Каркашадзе Георгий Арчилович, кандидат медицинских наук, врач-невролог, заведующий отделом развития мозга в онтогенезе, формирования когнитивных функций и нейробиологии НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБОУ ВО «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки России

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, стр. 1, тел.: +7 (903) 673-94-52, e-mail: karkga@mail.ru

Статья поступила: 30.09.2024, принята к печати: 16.12.2024

Обоснование. Несмотря на то, что расстройства из группы легких когнитивных нарушений широко распространены при синдроме дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), изучение морфометрических параметров мозга у детей при коморбидных СДВГ легких когнитивных нарушениях еще нигде не проводилось. **Цель исследования** — определить и провести сравнительный анализ МР-морфометрических параметров мозга у детей с СДВГ в зависимости от наличия или отсутствия сопутствующих расстройств из группы легких когнитивных нарушений. **Методы.** Участники — дети в возрасте 7–8 лет, объединенные в 4 группы: страдающие СДВГ без коморбидной патологии (КП), СДВГ с легкими когнитивными нарушениями (ЛКН), ЛКН без СДВГ и здоровые дети. Всем участникам проводились магнитно-резонансная томография головного мозга и последующая морфометрия с получением количественных параметров крупных структур головного мозга, извилин коры больших полушарий, подкорковых ядер, мозжечка и боковых желудочков. **Результаты.** Обследовано 90 детей. В группе СДВГ с ЛКН выявлено достоверное снижение объемов хвостатых ядер с двух сторон и гиппокампа справа, а также снижение объемов коры правых верхнетеменной и супрамаргинальной извилин и полюса лобной доли. В группе СДВГ без КП выявлены другие изменения: снижение объема скорлупы с двух сторон и таламуса слева, увеличение объема шести и снижение объема коры четырех извилин, истончение коры четырех извилин при утолщении коры одной извилины, увеличение объемов четырех долек мозжечка. При ЛКН без СДВГ выявлены двустороннее расширение боковых желудочков, снижение объемов правого бледного шара и коры семи извилин, преимущественно правосторонних, а также снижение объемов четырех долек мозжечка. Прямое сравнение между двумя группами СДВГ показало выраженные различия вплоть до более низкого в группе СДВГ с ЛКН тотального объема коры головного мозга с включением коры пяти левополушарных и семи правополушарных извилин. Участники групп СДВГ, в отличие от нормы и группы ЛКН без СДВГ, не демонстрировали возрастное динамическое снижение объемов коры больших полушарий. **Заключение.** Для СДВГ характерно одновременное наличие двух патогенетических процессов: недоразвития одних отделов коры больших полушарий и задержки возрастных изменений других отделов. Между СДВГ без КП и СДВГ с ЛКН выявлены существенные различия морфометрических параметров, что предполагает дифференцированный подход к лечению таких пациентов и пересмотр подходов к организации морфометрических исследований мозга при СДВГ. Увеличение боковых желудочков при ЛКН может свидетельствовать о вкладе перинатальной патологии в этиологию этих состояний.

Ключевые слова: морфометрия мозга, СДВГ, легкие когнитивные нарушения, дети, СДВГ и коморбидные состояния, структурная МРТ

Для цитирования: Каркашадзе Г.А., Фирумянц А.И., Шилко Н.С., Сергиенко Н.С., Нестерова Ю.В., Яцык Л.М., Руденко Е.Н., Полле М.И., Салимгареева Т.А., Гогберашвили Т.Ю., Сергеева Н.С., Константиныди Т.А., Садиллоева С.Х., Куракина М.А., Дьяченко В.В., Поваляева И.А., Богданов Е.В., Рыкунова А.И., Вишнева Е.А., Кайтукова Е.В., Эфендиева К.Е., Намазова-Баранова Л.С. Структурная морфометрия головного мозга у детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивности и коморбидными легкими когнитивными нарушениями. Вопросы современной педиатрии. 2024;23(6):466–482. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i6.2838>

ОБОСНОВАНИЕ

За последние два десятилетия нейровизуализационные исследования выявили микроструктурные изменения мозга при целом ряде психиатрических и неврологических заболеваний: шизофрении, депрессиях, синдроме дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), обсессивно-компульсивных расстройствах, паркинсонизме, инсультах, хронической боли и другой патологии [1, 2]. Эти новые результаты были получены благодаря внедрению в науку методов морфометрических измерений магнитно-резонансных (МР) изображений головного мозга — МР-морфометрии. МР-морфометрия заключается в количественной оценке компьютерным программным обеспечением размеров представленных на МР-изображениях макроструктур (объемы белого, серого коркового и подкоркового вещества и пр.) и микроструктур (объемы и толщины коры извилин, площадь поверхности извилин, объемы подкорковых ядер и пр.) мозга [3, 4]. Используемая традиционно в клинике обзорная оценка МР-изображений мозга не способна выполнить задачи, решаемые МР-морфометрией. С течением времени с помощью МР-морфометрии были выявлены микроструктурные изменения мозга при нейропсихических состояниях, ранее считавшихся «немыми» для методов нейровизуализации, в том числе и для обзорной оценки МР-изображений головного мозга. Полученные путем

этих исследований знания дают новое понимание патогенеза широко распространенных психиатрических заболеваний и расстройств развития нервной системы.

Достаточно большое количество морфометрических исследований мозга посвящено СДВГ, и большинство из них показывают аномальную структуру мозга при СДВГ, но, несмотря на обилие находок, их результаты неоднородны [4–6]. В частности, расходятся корковые зоны локализации: чаще изменения отмечаются в лобной (в первую очередь, дорсолатеральной и вентролатеральной, префронтальной и орбитофронтальной), теменной, передней поясной и затылочной коре, хотя регистрируются и другие локализации, включая височную кору [5–7]. Имеются противоречивые данные о наличии или отсутствии снижения общих объемов и толщин коры больших полушарий головного мозга: одни исследования показывают региональное и общее снижение толщин или объемов коры [8–11], тогда как другие не демонстрируют этого [12, 13]. Более того, в ряде работ показаны противоположные результаты — увеличение толщины или объемов отдельных регионов коры больших полушарий, причем не только у детей [14–17], но и у взрослых [18, 19]. Предполагается, что причиной разнородности результатов могут быть методологические расхождения в получении изображений, обработке данных изображений и их статистическом анализе [20], относительно высокий средний IQ у детей с СДВГ в более

George A. Karkashadze¹, Alexey I. Firumyants¹, Nikita S. Shilko¹, Nataliya S. Sergienko¹, Yulia V. Nesterova¹, Leonid M. Yatsyk¹, Elena N. Rudenko¹, Mikhail I. Polle¹, Tatiana A. Salimgareeva¹, Tinatin Yu. Gogberashvili¹, Nataliya E. Sergeeva¹, Tatiana A. Konstantinidi¹, Safarbegim Kh. Sadilloeva¹, Marina A. Kurakina¹, Viktor V. Dyachenko¹, Inessa A. Povalyaeva¹, Evgeniy V. Bogdanov¹, Anastasia I. Rykunova¹, Elena A. Vishneva^{1, 2}, Elena V. Kaytukova^{1, 2}, Kamilla E. Efendieva^{1, 2}, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2}

¹ Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Structural Brain Morphometry in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Comorbid Mild Cognitive Impairments

Background. Even though mild cognitive impairments are common in patients with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), there are no studies of morphometric brain parameters in children with ADHD and comorbid mild cognitive impairments. **Objective. The aim of the study is to** determine and perform comparative analysis of MR-morphometric brain parameters in children with ADHD depending on the presence or absence of comorbid mild cognitive impairments. **Methods.** Participants are children aged from 7 to 8 years with ADHD without comorbid pathology (CP), ADHD with mild cognitive impairment (MCI), MCI without ADHD, and healthy children. All participants underwent brain magnetic resonance imaging followed by morphometry to obtain quantitative parameters of large brain structures, cerebral cortex gyri, basal ganglia, cerebellum, and lateral ventricles. **Results.** 90 children were examined. ADHD with MCI group has shown significant decrease in the volumes of caudate nuclei bilaterally and hippocampus on the right, as well as decrease in the volumes of right superior parietal gyrus, supramarginal gyrus, and frontal cortex. ADHD without CP group has shown different changes: decrease in the volume of putamen on both sides and thalamus on the left, increase in the volume of six and decrease in the volume of the cortex of four gyri, cortex thinning of four gyri with cortex thickening of one gyrus, volume increase of four cerebellar lobules. MCI without ADHD group has shown bilateral enlargement of lateral ventricles, decrease in the volume of right pallidum and seven gyri cortex, mostly on the right side, as well as decrease in the volume of four cerebellar lobules. Direct comparison between the two ADHD groups has shown significant differences up to lower total cortex volume with 5 gyri of left hemisphere and 7 gyri of right hemisphere in the ADHD with MCI group. Participants of ADHD groups compared to healthy individuals and the MCI without ADHD group did not show any age-related dynamic decrease in the volumes of cerebral cortex. **Conclusion.** ADHD is characterized by parallel presence of two pathogenetic processes: cerebral cortex hypoplasia and delayed age-related changes in other areas. Significant differences in morphometric parameters were revealed between ADHD without CP and ADHD with MCI. It suggests individual treatment for such patients and revision of approaches to morphometric brain studies in patients with ADHD. Enlargement of lateral ventricles in MCI may indicate the effect of perinatal pathology on these conditions' etiology.

Keywords: brain morphometry, ADHD, mild cognitive impairments, children, ADHD and comorbid pathologies, structural MRI

For citation: Karkashadze George A., Firumyants Alexey I., Shilko Nikita S., Sergienko Nataliya S., Nesterova Yulia V., Yatsyk Leonid M., Rudenko Elena N., Polle Mikhail I., Salimgareeva Tatiana A., Gogberashvili Tinatin Yu., Sergeeva Nataliya E., Konstantinidi Tatiana A., Sadilloeva Safarbegim Kh., Kurakina Marina A., Dyachenko Viktor V., Povalyaeva Inessa A., Bogdanov Evgeniy V., Rykunova Anastasia I., Vishneva Elena A., Kaytukova Elena V., Efendieva Kamilla E., Namazova-Baranova Leyla S. Structural morphometry of the brain in children with attention deficit hyperactivity disorder and comorbid mild cognitive impairment. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2024;23(6):466–482. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i6.2838>

поздних исследованиях [4], а также различия в размере выборок и клиническая неоднородность СДВГ [6].

В силу того, что эффекты изменений морфометрических показателей обычно невелики, наиболее продуктивными являются морфометрические исследования с большими размерами выборок, которые, как правило, достижимы в случае международных коллабораций с агрегацией большого массива данных [2, 3, 20]. В этом отношении наибольшего внимания заслуживает крупнейшее исследование, проведенное под эгидой международного научного консорциума ENIGMA, в котором изучались структурные параметры мозга у взрослых и детей [7]. Детская выборка составила 1081 участника с СДВГ и 1048 — группы контроля в возрасте 4–14 лет, она была сформирована 36 исследовательскими группами из 10 стран.

Исследовательская группа, представленная авторами данной публикации, также принимала участие в этом исследовании, предоставив для мегаанализа результаты МР-морфометрии российской когорты детей с СДВГ и контрольной группы здоровых участников.

Основной результат данной работы заключается в том, что у детей с СДВГ общая площадь поверхности коры больших полушарий, а также площадь поверхности 24 из 34 извилин мозга (в лобных и височных долях, поясные извилины) были меньше, чем у детей группы контроля (результаты скорректированы с учетом влияния возраста, пола и внутричерепного объема). Кроме того, у детей с СДВГ была обнаружена меньшая толщина коры головного мозга в области полюсов височных долей и веретенообразных извилин (результаты скорректированы с учетом влияния возраста и пола). При этом не было получено каких-либо зависимостей морфометрических параметров от уровня IQ, наличия или отсутствия коморбидных расстройств (оппозиционно-вызывающее расстройство, тревожное расстройство, расстройство настроения) и выраженности симптомов невнимательности.

Это исследование ENIGMA стало общепризнанным и цитируется во всех тематических обзорах. Для нашей исследовательской группы участие в нем стало первым этапом изучения морфометрических параметров СДВГ.

На втором этапе наша исследовательская команда решила исследовать те морфометрические нюансы СДВГ, которые могут быть не выявлены в силу своей специфики крупнокогортными исследованиями. В частности, включение в крупнокогортные исследования участников из разных стран и от разных исследовательских групп затрудняет учет клинических деталей, чувствительных к стандартизации.

Согласно нашей гипотезе, неучет при морфометрических исследованиях наличия у участников с СДВГ коморбидных легких когнитивных нарушений (ЛКН) может искажать истинную карту микроструктурных изменений мозга, характерную для СДВГ. Поэтому было запланировано провести исследование с целью уточнения вклада сопутствующей патологии с ЛКН в морфометрические параметры мозга при СДВГ.

Состояния из группы ЛКН часто сопровождают СДВГ: специфические расстройства речи (дисфазии развития) — в 50–90% случаев [21, 22], диспраксии — примерно в трети случаев с учетом пограничных расстройств и в 17,9% — без учета пограничных расстройств [23], дислексии — в 25–40% случаев [24, 25] и вместе дислексии, дисграфии и дискалькулии — в 45% случаев [25]. Суммарно, по самой осторожной оценке с учетом высокой внутригрупповой коморбидности между ЛКН, можно предположить, что, как минимум, 50% случаев СДВГ сопряжены с каким-либо состоянием из группы ЛКН.

Между тем за последнее время порядка 15 морфометрических исследований дислексий [26–28] и 20 иссле-

дований специфических расстройств речи [29–31] показывают те или иные микроструктурные изменения мозга при этих состояниях. В том числе имеются три нейровизуализационных исследования дислексий, коморбидных с СДВГ, которые показали наличие как общих, так и различающихся региональных коррелятов для дислексии и СДВГ [32–34].

Таким образом, наша гипотеза о важности учета ЛКН при морфометрических исследованиях СДВГ базируется на двух фактах: свидетельствах о микроструктурных мозговых изменениях при отдельных ЛКН и высокой коморбидности ЛКН и СДВГ.

Сравнительный статистический анализ результатов МР-морфометрии у детей осложнен необходимостью проводить коррекцию с учетом возраста, так как в норме начиная с дошкольного возраста серое и белое вещество претерпевает динамические изменения [35, 36]. Это затрудняет и интерпретацию данных.

В связи с этим для исключения влияния возрастного динамического фактора на доказательство нашей гипотезы было решено сосредоточиться на однородном возрастном срезе: 7–8 лет. К основному параметру в запланированном исследовании отнесли не площадь поверхности коры, а ее объем как более комплексный показатель, в котором площадь поверхности является лишь одной из составных частей.

За последние годы стало общепринятым корректировать результаты МР-морфометрических измерений объемов мозговых структур с поправкой на объем внутричерепной полости или общий объем мозга [20, 36]. Действительно, объемы структур мозга напрямую зависят от его общего размера, и поэтому сравнение абсолютных объемов структур мозга с различающимися размерами головы некорректно.

В связи с этим в качестве основного показателя был использован относительный объем серого вещества извилин, подкорковых ядер и других структур мозга в пересчете на общий объем внутричерепной полости (так называемый пропорциональный метод коррекции [37]). Также в качестве показателя была использована толщина коры головного мозга как считающаяся стабильной величиной, не зависящая от общего объема черепа [20, 36] и потому, в отличие от относительного объема, свободная от возможных искажений при дополнительной корректировке. Еще одной особенностью исследования является изучение структур не только больших полушарий головного мозга, но и мозжечка, что в более ранних крупных исследованиях не проводилось. Наконец, было запланировано включение в исследование участников, проживающих в Московской агломерации, что предполагает определенную социокультурную однородность выборки по сравнению с мультицентровыми исследованиями. В данной публикации представлены первые промежуточные результаты проводимого исследования.

Цель исследования

Цель исследования — определение и сравнительный анализ МР-морфометрических параметров мозга у детей с СДВГ в зависимости от наличия или отсутствия сопутствующих расстройств из группы ЛКН.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Исследование является наблюдательным одномоментным проспективным панельным.

Условия проведения исследования

Набор участников осуществлялся в консультативно-диагностическом центре НИИ педиатрии и охраны

здоровья детей НКЦ №2 ФГБОУ ВО «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» (г. Москва).

Исследование проводится с января 2022 г. по настоящее время. Обследование участников проводилось в интервале от 1 дня до 3 мес с момента включения в исследование. В настоящей публикации собраны результаты участников, обследованных с момента начала исследования по июль 2024 г.

Критерии соответствия

Критерии включения

Общие критерии включения для всех групп участников: возраст от 7 лет 1 дня до 8 лет 11 мес 29 дней включительно в интервале от момента включения до завершения обследования; проживание в г. Москве или в Московской области; заполненное и подписанное законными представителями детей информированное добровольное согласие в бумажной форме.

Дополнительные критерии включения в основные группы (патологии): наличие у ребенка СДВГ и/или одного или нескольких расстройств из группы ЛКН (дисфазия развития, диспраксия, дислексия, дисграфия, специфическое расстройство арифметических навыков, смешанные специфические расстройства психологического развития).

Для всех кандидатов к включению в основные группы верификация диагнозов, служащих основанием к включению в исследование, проводилась в соответствии с критериями МКБ-10 по результатам осмотра невролога с обязательным подтверждением соответствующих когнитивных нарушений (для невнимательного типа СДВГ — функции произвольного внимания, для импульсивно-гиперактивного типа СДВГ — функции торможения импульсов, для комбинированного типа — обеих этих функций, для дисфазии развития — функций речи, для диспраксии — функции праксиса, для дислексии — функции чтения, для дисграфии — функции письменной речи, для дискалькулии — функции счета и арифметических действий, для смешанных расстройств — несколько из перечисленных и других когнитивных функций) по результатам выполнения специализированных тестов при тестировании нейропсихологом и логопедом. Для подтверждения симптомов СДВГ использовался опросник ADHD RS-IV. Для исключения интеллектуальной недостаточности (умственной отсталости) всем кандидатам к включению проводилось тестирование интеллекта по Векслеру. Для исключения других психиатрических диагнозов невключения в исследование проводилась консультация психиатра.

Дополнительные критерии включения в группу контроля (условно неврологически здоровые дети): отсутствие жалоб родителей/учителей/воспитателей на трудности учебной/познавательной деятельности и на проблемное поведение ребенка; отсутствие резидуальных неврологических симптомов при исследовании неврологического статуса неврологом; отсутствие органических и функциональных неврологических заболеваний (включая тики, энурез, изолированные дизартрии, дислалии, регулярные головные боли, нарушения сна, пароксизмальные состояния и другие патологические состояния), умственной отсталости, расстройства аутистического спектра, других психических расстройств; отсутствие хронических инвалидирующих соматических заболеваний.

Критерии невключения

Критерии невключения в основные группы: наличие какого-либо из следующих расстройств — органических неврологических заболеваний, умственной отсталости, расстройства аутистического спектра, оппозиционно-

вызывающего расстройства, обсессивно-компульсивного расстройства, других психических расстройств.

Целевые показатели исследования

Основные показатели исследования

Основные показатели исследования — различия между группами следующих средних МР-морфометрических параметров: внутричерепной объем; относительные объемы коры больших полушарий головного мозга, подкоркового серого вещества больших полушарий, белого вещества больших полушарий головного мозга, долек мозжечка, боковых желудочков, коры каждой из 34 извилин отдельно для правого и левого полушария мозга, базальных подкорковых ядер каждого из больших полушарий; абсолютной толщины коры каждой из 34 извилин отдельно для правого и левого полушария мозга.

Дополнительные показатели исследования

Дополнительные показатели исследования — различия вышеуказанных МР-морфометрических параметров между нормой и объединенной группой СДВГ; корреляция с возрастом внутричерепного объема, абсолютных и относительных объемов серого вещества коры больших полушарий, белого вещества больших полушарий, подкорковых ядер больших полушарий, долек мозжечка у всех участников и участников группы нормы отдельно; сравнительная диаграмма рассеяния возрастного распределения относительного объема коры больших полушарий между группами.

Для получения основных показателей всем участникам проводилась магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга на высокопольном МР-томографе Philips Ingenia 3.0T (Best, Нидерланды) с помощью 32-канальной головной радиочастотной катушки. Для проведения МР-морфометрии были получены 3D T1-взвешенные изображения (T1-ВИ) с толщиной среза 1 мм, время сканирования составляло ~3 мин. Для полуавтоматической обработки морфометрических данных с полученных изображений использовалось программное обеспечение FreeSurfer. В программе FreeSurfer контурирование и реконструкция корковых извилин проводятся на основании атласа мозга Desikan – Killiany [38]. Контроль качества включал осмотр обработанных и необработанных T1-ВИ и сортировку изображений согласно рейтинговой системе [39], в соответствии с которой принимались следующие решения: «допустимы для обработки», «требуют проверки» и «недопустимы для обработки». Полученные по результатам обработки FreeSurfer первичные морфометрические данные общих объемов, объемов желудочков, долек мозжечка и подкорковых ядер измерялись в миллиметрах кубических (мм^3), площади поверхности извилин — в миллиметрах квадратных (мм^2), толщины серого вещества извилин — в миллиметрах (мм). Объемы коры извилин больших полушарий определялись вторично как производное площади поверхности и толщины серого вещества извилин и выражались в мм^3 . Относительные объемы коры извилин определялись в результате деления абсолютного объема коры извилин на общий внутричерепной объем. Таким же образом определялись относительные объемы подкорковых ядер, коры больших полушарий, белого вещества больших полушарий, боковых желудочков и долек мозжечка.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Предварительный расчет необходимого размера выборки не проводили.

Статистические методы

Статистический анализ данных проводился в программе IBM SPSS Statistics version 26 (Нью-Йорк, США). Анализ нормальности распределения морфометрических параметров осуществлялся по одновыборочному критерию нормальности Колмогорова – Смирнова. Морфометрические показатели, не подпадающие под нормальное распределение, представлены медианой, 1-м и 3-м квартилями. Основные характеристики выборки представлены средним значением возраста и баллов СДВГ со стандартным отклонением и частотами признаков. В связи с различиями в половом распределении между группами проводилась процедура взвешивания наблюдений по фактору распределения полов с целью коррекции морфометрических результатов с поправкой на пол. Для оценки различий между МР-морфометрическими параметрами в группах и подгруппах использовался U-критерий Манна – Уитни. Различия между группами и подгруппами считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Корреляция морфометрических параметров с возрастом проводилась с помощью корреляционного анализа по Спирмену. Для сравнения частот распределения среди групп клинических признаков и макроструктурных изменений мозга использовался хи-квадрат Пирсона.

Этическая экспертиза

Включение в исследование осуществляли на основании подписанного информированного добровольного согласия на участие в обследовании от законного пред-

ставителя (т.е. обязательным было наличие двух указанных документов от каждого участника).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки исследования

Выборка формировалась из детей, проживающих в Московской агломерации, родители которых обратились за неврологической помощью в консультативно-диагностический центр НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБОУ ВО «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» (г. Москва). Всего в исследование были включены 95 участников. Один из участников отказался проводить МРТ головного мозга; анализ МР-изображений МРТ 94 участников показал, что МР-изображения трех участников были непригодны для морфометрической обработки вследствие артефактов от движений головы, в еще одном случае обзорная оценка МР-изображений показала наличие крупных очаговых структурных изменений мозга, что не позволило провести МР-морфометрию у этого участника.

Таким образом, к финальной морфометрической обработке данных были допущены МР-изображения 90 участников, прошедших процедуру МРТ головного мозга. Участники исследования были объединены в четыре группы: 1 — нейropsychически здоровые дети, 2 — СДВГ без коморбидной патологии (КП), 3 — СДВГ с ЛКН, 4 — ЛКН без СДВГ.

Характеристики выборки исследования

Характеристики выборки исследования представлены в табл. 1–5.

Таблица 1. Общая характеристика участников

Table 1. General characteristics of participants

	Нейropsychически здоровые дети (группа 1)	СДВГ без КП (группа 2)	СДВГ с ЛКН (группа 3)	ЛКН без СДВГ (группа 4)
Количество участников, n	25	13	15	37
Средний возраст $\pm$ стандартная ошибка среднего, годы	8,13 $\pm$ 0,15	7,91 $\pm$ 0,20	8,12 $\pm$ 0,16	7,99 $\pm$ 0,11
Пол женский, %	44	7,7	20	24,3

Примечание. СДВГ — синдром дефицита внимания и гиперактивности; КП — коморбидная патология; ЛКН — легкие когнитивные расстройства.

Note. ADHD (СДВГ) — attention deficit hyperactivity disorder; CP (КП) — comorbid pathology; MCI (ЛКН) — mild cognitive impairment.

Таблица 2. Характеристика участников с СДВГ

Table 2. Characteristics of participants with ADHD

Типы СДВГ	Количество	Средний балл невнимательности $\pm$ стандартная ошибка среднего	Средний балл гиперактивности/импульсивности $\pm$ стандартная ошибка среднего	Средний общий балл $\pm$ стандартная ошибка среднего
Невнимательный	11	18,0 $\pm$ 0,8	10,9 $\pm$ 1,0	28,9 $\pm$ 1,6
Гиперактивно-импульсивный	4	13,0 $\pm$ 0,4	17,3 $\pm$ 0,3	30,3 $\pm$ 0,6
Комбинированный	13	17,5 $\pm$ 0,9	18,4 $\pm$ 0,7	35,8 $\pm$ 1,5
Всего	28	17,1 $\pm$ 0,6	15,3 $\pm$ 0,8	32,3 $\pm$ 1,1
СДВГ без КП (группа 2)	13	17,5 $\pm$ 1,1	16,9 $\pm$ 1,0	34,4 $\pm$ 1,7
СДВГ с ЛКН (группа 3)	15	16,7 $\pm$ 0,7	13,9 $\pm$ 1,2	30,5 $\pm$ 1,4

Примечание. СДВГ — синдром дефицита внимания и гиперактивности; КП — коморбидная патология; ЛКН — легкие когнитивные расстройства.

Note. ADHD (СДВГ) — attention deficit hyperactivity disorder; CP (КП) — comorbid pathology; MCI (ЛКН) — mild cognitive impairment.

Таблица 3. Распределение типов СДВГ среди групп участников**Table 3.** Distribution of ADHD types among participants groups

Типы СДВГ	СДВГ без КП (группа 2)		СДВГ с ЛКН (группа 3)	
	n	%	n	%
Невнимательный	3	27,3	8	72,7
Гиперактивно-импульсивный	2	50	2	50
Комбинированный	8	61,5	5	38,5

Примечание. СДВГ — синдром дефицита внимания и гиперактивности; КП — коморбидная патология; ЛКН — легкие когнитивные расстройства.

Note. ADHD (СДВГ) — attention deficit hyperactivity disorder; CP (КП) — comorbid pathology; MCI (ЛКН) — mild cognitive impairment.

Таблица 4. Распределение расстройств из группы ЛКН среди участников исследования**Table 4.** Distribution of MCI among study participants

Группы	Дисфазии развития		Диспраксии		Дислексии		Дисграфии		Дискалькулии		Другие	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
СДВГ с ЛКН (группа 3, 15 участников)	12	80,0	7	46,7	2	13,3	2	13,3	1	6,7	0	0
ЛКН без СДВГ (группа 4, 37 участников)	30	81,1	21	56,8	6	16,2	5	13,5	5	13,5	6	16,2
Всего ЛКН (52 участника)	42	80,8	28	53,8	8	15,4	7	13,5	6	11,5	6	11,5

Примечание. К другим расстройствам когнитивных функций относили нарушения нейродинамики, которые не выделяются в самостоятельное расстройство в МКБ-10; по этой причине данную разновидность фиксировали лишь как дополнение к ЛКН, отраженным в МКБ-10. СДВГ — синдром дефицита внимания и гиперактивности; ЛКН — легкие когнитивные расстройства.

Note. Other cognitive disorders included neurodynamic disorders that are not isolated as an independent disorder in ICD-10; thus, this variety was recorded only as an addition to MCI presented in ICD-10. ADHD (СДВГ) — attention deficit hyperactivity disorder; MCI (ЛКН) — mild cognitive impairment.

Таблица 5. Характеристика структур головного мозга участников по данным обзорной оценки МРТ**Table 5.** Brain structures characteristics in participants according to MRI assessment

Разновидность структурных изменений	Здоровые, n = 25	СДВГ без КП, n = 13	СДВГ с ЛКН, n = 15	ЛКН без СДВГ, n = 37
Асимметрия желудочков / легкая вентрикулодилатация, n	4	4	3	13
Минимальные резидуальные очаги, n	0	0	2	4
Гамартома гипоталамуса, n	0	0	1	0
Гетеротопии серого вещества, n	0	0	0	1
Расширения пространств Вирхова – Робина, n	0	1	0	3
Арахноидальные кисты, n	0 ¹	0	3 ¹	1
Синдром пустого турецкого седла, n	0	2	0	1
Варианты нормы (минимальное расширение большой затылочной цистерны, асимметрия гиппокампов, киста прозрачной перегородки), n	3	2	2	4
Условная минимальная структурная патология, всего	n	4	5	9
	%	16,0 ^{2,3}	38,5	60,0 ²
				44,7 ³

Примечание. <¹> — p хи-квадрат = 0,02; <²> — p хи-квадрат = 0,01; <³> — p хи-квадрат = 0,044. СДВГ — синдром дефицита внимания и гиперактивности; КП — коморбидная патология; ЛКН — легкие когнитивные расстройства.

Note. <¹> — p chi-square = 0.02; <²> — p chi-square = 0.01; <³> — p chi-square = 0.044. ADHD (СДВГ) — attention deficit hyperactivity disorder; CP (КП) — comorbid pathology; MCI (ЛКН) — mild cognitive impairment.

Средний возраст участников во всех группах был сопоставимым, в то время как половая структура различалась: среди здоровых распределение полов было относительно равномерным, а в группах патологии значительно преобладали мальчики. В связи с этим все последующие сравнения полученных морфометрических показателей между группами проводились с представленной в разделе статистики процедурой поправочной коррективы по полу.

Из 28 участников с СДВГ 53,5% имели КП из группы ЛКН.

Среди участников преобладали дети с комбинированным и невнимательным типом СДВГ. Симптомы невни-

мательности были одинаково представлены в группах 2 и 3, но имелась тенденция к большей выраженности симптомов гиперактивности/импульсивности в группе СДВГ без КП и за счет этого к большей выраженности общих симптомов СДВГ ($p = 0,098$ и $p = 0,130$ соответственно).

При попарном сравнении по критерию хи-квадрат Пирсона наибольшая значимость различий достигнута между пропорциями по столбцам между невнимательным и комбинированным типам: 0,093.

Комбинированный тип СДВГ чаще присутствовал в группе СДВГ без КП, тогда как невнимательный тип СДВГ преобладал в группе СДВГ с ЛКН.

Из 52 участников с ЛКН 28,8% имели СДВГ. Среди 52 участников с ЛКН 84,6% имели проявления сочетанных ЛКН (соответствовали критериям смешанных специфических расстройств психологического развития по МКБ-10): 25 участников (48,1%) имели признаки сочетанных ЛКН с проявлениями более двух разновидностей, 19 участников (36,5%) имели признаки сочетанных ЛКН с проявлениями двух разновидностей; еще 8 участников (15,4%) имели проявления одной разновидности ЛКН (дисфазии развития или дислексии).

Как видно из табл. 4, в группах 3 и 4 распределение разновидностей ЛКН было сопоставимым.

Обращает на себя внимание то, что в группах СДВГ с ЛКН и ЛКН без СДВГ значимо чаще, чем у здоро-

вых, фиксируются минимальные условно-патологические макроструктурные изменения мозга.

Основные результаты исследования

Анализ нормальности распределения морфометрических параметров показал, что распределение по группам было нормальным для всех общих относительных объемных параметров, но ненормальным для объемных показателей и показателей толщин отдельных извилин и объемов подкорковых ядер. В связи с этим в последующем для сравнительного анализа использовался *U*-критерий Манна – Уитни. Ввиду большого массива полученных данных в разделе основных результатов приводятся только те параметры, которые показали различия между группами (табл. 6–9).

Таблица 6. Достоверные различия относительных объемов отдельных мозговых структур между участниками групп нормы (группа 1) и СДВГ без КП (группа 2)

Table 6. Significant differences in relative volumes of different brain structures between participants in healthy (group 1) and ADHD without CP (group 2) groups

Область мозга	Мозговые структуры	Группы	Относительный объем, медиана	Относительный объем, Q_1	Относительный объем, Q_3	<i>P</i> Манна – Уитни
Кора левого полушария головного мозга	Нижнетеменная извилина	1	0,00892	0,00849	0,00951	0,006
		2	0,00964	0,00868	0,01082	
	Латеральная орбито-фронтальная извилина	1	0,00555	0,00486	0,00588	0,012
		2	0,00592	0,00573	0,00625	
	Парагиппокампальная извилина	1	0,00132	0,00121	0,00143	0,025
		2	0,00120	0,00110	0,00133	
	Орбитальная часть нижней лобной извилины	1	0,00160	0,00141	0,00173	0,041
		2	0,00162	0,00155	0,00175	
Кора правого полушария головного мозга	Латеральная орбито-фронтальная извилина	1	0,00550	0,00488	0,00583	0,010
		2	0,00587	0,00552	0,00638	
	Средняя височная извилина	1	0,00784	0,00723	0,00839	0,015
		2	0,00834	0,00802	0,00877	
	Парагиппокампальная извилина	1	0,00120	0,00107	0,00124	0,018
		2	0,00115	0,00100	0,00123	
	Предклинье	1	0,00796	0,00715	0,00829	0,032
		2	0,00759	0,00689	0,00792	
	Ростральная передняя поясная кора	1	0,00124	0,00113	0,00134	0,043
		2	0,00129	0,00111	0,00144	
	Полюс лобной доли	1	0,00084	0,00080	0,00090	0,018
		2	0,00080	0,00072	0,00082	
Субкортикальные ядра левого полушария головного мозга	Таламус	1	0,00557	0,00517	0,00575	0,043
		2	0,00513	0,00505	0,00526	
	Скорлупа	1	0,00394	0,00359	0,00405	0,019
		2	0,00375	0,00317	0,00396	
Субкортикальные ядра правого полушария головного мозга	Скорлупа	1	0,00386	0,00363	0,00404	0,030
		2	0,00369	0,00319	0,00388	
Левое полушарие мозжечка	Полушарные доли I.III	1	0,00060	0,00055	0,00066	0,046
		2	0,00063	0,00056	0,00068	
	Полушарная доля VIII B	1	0,00199	0,00168	0,00225	0,034
		2	0,00207	0,00177	0,00271	
Правое полушарие мозжечка	Полушарные доли I.III	1	0,00063	0,00053	0,00073	0,049
		2	0,00063	0,00053	0,00080	
	Полушарная доля VIII A	1	0,00288	0,00280	0,00332	0,020
		2	0,00328	0,00292	0,00370	

Примечание. Жирным шрифтом выделены значения $p < 0,01$.

Note. Values of $p < 0.01$ are bolded.

Таблица 7. Достоверные различия относительных объемов отдельных мозговых структур между участниками групп нормы (группа 1) и СДГВ с коморбидными ЛКН (группа 3)

Table 7. Significant differences in relative volumes of different brain structures between participants in healthy (group 1) and ADHD with MCI (group 3) groups

Область мозга	Мозговые структуры	Группы	Относительный объем, медиана	Относительный объем, Q_1	Относительный объем, Q_3	P Манна – Уитни
Кора правого полушария головного мозга	Верхнетеменная извилина	1	0,00966	0,00885	0,01009	0,019
		3	0,00878	0,00846	0,00940	
	Супрамаргинальная извилина	1	0,00711	0,00636	0,00806	0,022
		3	0,00648	0,00585	0,00745	
	Полюс лобной доли	1	0,00084	0,00080	0,00090	0,039
		3	0,00079	0,00067	0,00083	
Субкортикальные ядра левого полушария головного мозга	Хвостатое ядро	1	0,00260	0,00248	0,00279	0,049
		3	0,00240	0,00225	0,00259	
Субкортикальные ядра правого полушария головного мозга	Хвостатое ядро	1	0,00278	0,00261	0,00297	0,006
		3	0,00252	0,00237	0,00272	
	Гиппокамп	1	0,00287	0,00276	0,00297	0,041
		3	0,00272	0,00248	0,00277	

Примечание. Жирным шрифтом выделены значения $p < 0,01$.

Note. Values of $p < 0.01$ are bolded.

Таблица 8. Достоверные различия относительных объемов отдельных мозговых структур между участниками групп нормы (группа 1) и ЛКН без СДВГ (группа 4)

Table 8. Significant differences in relative volumes of different brain structures between participants in healthy (group 1) and MCI without ADHD (group 4) groups

Область мозга	Мозговые структуры	Группы	Относительный объем, медиана	Относительный объем, Q_1	Относительный объем, Q_3	P Манна – Уитни
Кора левого полушария головного мозга	Триангулярная часть нижней лобной извилины	1	0,00276	0,00261	0,00310	0,016
		4	0,00256	0,00244	0,00285	
	Верхнетеменная извилина	1	0,00983	0,00910	0,01079	0,040
		4	0,00937	0,00826	0,01022	
Кора правого полушария головного мозга	Энторинальная извилина	1	0,00081	0,00072	0,00086	0,032
		4	0,00073	0,00065	0,00087	
	Нижнетеменная извилина	1	0,01072	0,01014	0,01142	0,047
		4	0,01016	0,00934	0,01129	
	Полюс лобной доли	1	0,00084	0,00080	0,00090	0,021
		4	0,00079	0,00071	0,00084	
	Полюс височной доли	1	0,00123	0,00117	0,00135	0,035
		4	0,00111	0,00103	0,00132	
Субкортикальные ядра правого полушария головного мозга	Бледный шар	1	0,00132	0,00127	0,00146	0,040
		4	0,00125	0,00115	0,00140	
Левое полушарие мозжечка	Долька ножки I	1	0,01014	0,00911	0,01079	0,027
		4	0,00893	0,00836	0,01004	
	Полушарная долька VIIIB	1	0,00486	0,00460	0,00534	0,007
		4	0,00448	0,00405	0,00490	
Правое полушарие мозжечка	Долька ножки I	1	0,00991	0,00896	0,01076	0,038
		4	0,00904	0,00783	0,01003	
	Полушарная долька VIIIB	1	0,00504	0,00464	0,00572	0,011
		4	0,00417	0,00349	0,00512	
Весь мозжечок		1	0,09336	0,08706	0,09927	0,034
		4	0,08801	0,08343	0,09465	
Боковые желудочки	Левый боковой желудочек	1	0,00280	0,00227	0,00383	0,007
		4	0,00418	0,00307	0,00524	
	Правый боковой желудочек	1	0,00264	0,00215	0,00334	0,003
		4	0,00355	0,00267	0,00484	

Примечание. Жирным шрифтом выделены значения $p < 0,01$.

Note. Values of $p < 0.01$ are bolded.

Таблица 9. Достоверные различия относительных объемов отдельных мозговых структур между участниками групп СДВГ без коморбидной патологии (группа 2) и СДВГ с коморбидными ЛКН (группа 3)
Table 9. Significant differences in relative volumes of different brain structures between participants in ADHD without CP (group 2) and ADHD with MCI (group 3) groups

Область мозга	Мозговые структуры	Группы	Относительный объем, медиана	Относительный объем, Q ₁	Относительный объем, Q ₃	P Манна – Уитни
Вся кора левого полушария		2	0,19814	0,19535	0,20325	0,036
		3	0,18665	0,17547	0,19868	
Вся кора правого полушария		2	0,19957	0,19430	0,20299	0,024
		3	0,18609	0,17725	0,19747	
Кора больших полушарий мозга в общем		2	0,39594	0,38966	0,40731	0,029
		3	0,37239	0,35181	0,39502	
Все серое вещество больших полушарий (включая кору и подкорковое серое вещество)		2	0,51317	0,49949	0,53252	0,044
		3	0,49887	0,46410	0,52040	
Кора левого полушария головного мозга	Нижнетеменная извилина	2	0,00964	0,00868	0,01082	0,049
		3	0,00860	0,00765	0,00970	
	Нижневисочная извилина	2	0,00721	0,00689	0,00747	0,049
		3	0,00661	0,00616	0,00743	
	Верхневисочная извилина	2	0,00841	0,00816	0,00920	0,017
		3	0,00816	0,00754	0,00834	
	Надкраевая извилина	2	0,00849	0,00821	0,00870	0,044
		3	0,00800	0,00673	0,00847	
	Островковая извилина	2	0,00514	0,00489	0,00545	0,014
		3	0,00471	0,00453	0,00523	
Кора правого полушария головного мозга	Край верхневисочной борозды	2	0,00189	0,00180	0,00205	0,011
		3	0,00169	0,00157	0,00184	
	Нижневисочная извилина	2	0,00685	0,00638	0,00705	0,029
		3	0,00640	0,00551	0,00649	
	Латеральная орбитофронтальная	2	0,00587	0,00552	0,00638	0,019
		3	0,00535	0,00473	0,00597	
	Медиальная орбитофронтальная	2	0,00408	0,00364	0,00416	0,044
		3	0,00376	0,00326	0,00397	
	Средняя височная извилина	2	0,00834	0,00802	0,00877	0,005
		3	0,00725	0,00695	0,00796	
	Ростральная часть среднелобной извилины	2	0,01146	0,01076	0,01191	0,017
		3	0,01053	0,00927	0,01099	
	Верхнелобная извилина	2	0,01550	0,01495	0,01620	0,029
		3	0,01475	0,01298	0,01551	

Примечание. Жирным шрифтом выделены значения $p < 0,01$.
Note. Values of $p < 0.01$ are bolded.

Объемы четырех извилин левого полушария и шести извилин правого полушария различались между группами, но эти различия оказались разнонаправленными: в группе СДВГ без КП относительный объем шести извилин был выше группы нормы, а четырех извилин — ниже группы нормы. При этом латеральная орбитофронтальная (объем выше в группе СДВГ без КП) и парагиппокампальная извилины (объем ниже в группе СДВГ без КП) были вовлечены в двусторонние изменения, в то время как остальные шесть извилин имели монолатеральную представленность, хотя правая орбитальная часть нижнелобной извилины демонстрировала тенденцию к различиям, аналогичным слева ($p = 0,089$).

Между тем измерения толщины коры головного мозга показали в группе СДВГ без КП гораздо больше истонченных извилин, чем утолщенных. Достоверное увели-

чение толщины отмечалось лишь в левой ростральной передней поясной извилине ($p = 0,036$). В то же время в группе СДВГ без КП были достоверно истончены правые латеральная орбитофронтальная ($p = 0,027$), верхневисочная ($p = 0,036$), парагиппокампальная ($p = 0,027$) извилины и полюс лобной доли ($p = 0,018$).

Обнаружены достоверные различия в нескольких субкортикальных ядрах серого вещества — объем таламуса слева и скорлупы с обеих сторон был ниже в группе СДВГ без КП, схожую тенденцию демонстрировал с обеих сторон гиппокамп ($p = 0,051$ слева и $p = 0,08$ справа).

Объем четырех долек полушарий мозжечка аналогично шести извилинам коры больших полушарий в группе СДВГ без КП был выше, причем в долях I.III изменения были двусторонними.

Другие общие и частные морфометрические показатели между группами не отличались.

Таким образом, у детей с СДВГ без КП по сравнению с нормой отмечается снижение объема нескольких подкорковых ядер (скорлупы с двух сторон и таламуса слева) с тенденцией к снижению объемов гиппокампа с обеих сторон и с тенденцией к снижению общего объема подкоркового серого вещества головного мозга в целом. В противовес этому у детей этой группы увеличены объемы четырех долек мозжечка с тенденцией еще в нескольких долях, в то время как для корковых извилин характерны разнонаправленные изменения с некоторым преобладанием увеличения объемов (увеличение объема шести и снижение объема четырех извилин) и снижения толщин коры извилин (истончение коры четырех извилин против утолщения коры одной извилины).

В группе СДВГ с ЛКН отмечается достоверное снижение объема коры правых верхнетеменной, супрамаргинальной извилин и полюса лобной доли. Также следует отметить, что в группе СДВГ с ЛКН объем коры правого полушария в целом стремится к снижению ($p = 0,104$), тогда как слева эта тенденция не столь отчетлива ($p = 0,218$).

В группе СДВГ с ЛКН по сравнению с группой нормы высокодостоверно снижена толщина коры правой островковой извилины ($p = 0,004$).

В группе СДВГ с ЛКН также отмечается снижение объема обоих хвостатых ядер и правого гиппокампа, причем для правого хвостатого ядра различие высокодостоверно.

Другие общие и частные показатели объемов и толщин между группами не отличались.

В группе ЛКН без СДВГ по сравнению с нормой отмечается достоверное снижение объема коры левых верхнетеменной извилины и триангулярной части нижней лобной извилины, правых энторинальной, нижнетеменной извилин и полюсов лобной и височных извилин.

В группе ЛКН без СДВГ была высокодостоверно снижена толщина энторинальной коры с обеих сторон ($p = 0,006$ слева и $p = 0,008$ справа).

В группе СДВГ с ЛКН также отмечается снижение объема бледного шара в правой подкорковой области.

Значимым в группе СДВГ с ЛКН оказалось снижение всего объема мозжечка, в котором выделялись снижение по одной из долек ножки и полушарий обеих сторон.

Наиболее выраженными и высокодостоверными оказались различия в объемах обоих боковых желудочков, которые показали увеличение в группе СДВГ с ЛКН.

Другие общие и частные показатели объемов и толщин между группами не отличались.

Общий объем коры больших полушарий мозга (включая левую и правую половины) был достоверно ниже в группе СДВГ с ЛКН, что также распространилось и на объем серого вещества больших полушарий в целом. Соответственно в группе СДВГ с ЛКН были снижены объемы коры пяти левополушарных и семи правополушарных извилин, причем в правой средней височной извилине — высокодостоверно. Нижняя височная извилина вовлечена в снижение с обеих сторон, также демонстрирует тенденцию к двусторонности медиальная орбитофронтальная кора (слева $p = 0,065$). Кроме того, ряд извилин показывают тенденцию к снижению объемов коры при СДВГ с ЛКН: левые перешеек поясной извилины ($p = 0,085$), верхнетеменная извилина ($p = 0,054$) и полюс лобной доли ($p = 0,078$); правые клиновидная ($p = 0,065$) и околоспорная ($p = 0,065$) извилины.

Общие толшины коры больших полушарий, в отличие от объемов, достоверных различий не показали, но в группе СДВГ с ЛКН достоверно снижены толшины коры левой и правой веретенообразных извилин ($p = 0,040$ слева и $p = 0,042$ справа), левой орбитальной части нижней лобной извилины ($p = 0,049$) и правого полюса височной доли ($p = 0,019$).

Другие общие и частные показатели объемов и толщин между группами не отличались.

Сравнение морфометрических показателей между группами СДВГ с ЛКН (группа 3) и ЛКН без СДВГ (группа 4) показало, что в группе СДВГ с ЛКН был ниже объем коры левой супрамаргинальной извилины ($p = 0,033$). В группе ЛКН без СДВГ оказались объемней оба боковых желудочка ($p = 0,006$ слева и $p = 0,03$ справа). Другие общие и частные показатели объемов и толщин между группами 3 и 4 не отличались.

Дополнительные результаты исследования

Сравнение морфометрических параметров между нормой и объединенной группой участников с СДВГ показало в группе СДВГ высокодостоверное снижение толшины коры правой островковой извилины ($p = 0,007$) и снижение толшины коры правой латеральной затылочной извилины ($p = 0,043$); снижение относительных объемов коры правого лобного полюса ($p = 0,029$) и правой верхнетеменной извилины ($p = 0,040$); снижение относительных объемов правого гиппокампа ($p = 0,040$) и правого хвостатого ядра ($p = 0,025$). Других различий в морфометрических параметрах выявлено не было.

Анализ связей общих морфометрических параметров с возрастом в группе нормы показал, что с увеличением возраста в диапазоне 7–8 лет толщина коры в левом и правом полушариях снижается (коэффициент корреляции Спирмена $R = -0,449$ при $p = 0,032$ слева и $R = -0,497$ при $p = 0,016$ справа), а также снижается относительный объем коры головного мозга ($R = -0,502$ при $p = 0,011$), в то время как объем внутричерепной полости отчетливого увеличения не показал ($R = 0,298$ при $p = 0,147$). В более многочисленной общей выборке наиболее значимую высокодостоверную отрицательную связь показал относительный объем коры головного мозга ($R = -0,317$ при $p = 0,002$). Толщина коры больших полушарий также показала отрицательную связь с возрастом (так же, как и в группе нормы), более значимо справа ($R = -0,281$ при $p = 0,008$), чем слева ($R = -0,247$ при $p = 0,019$). Другие параметры связи с возрастом различий не показали.

Таким образом, относительный объем коры головного мозга и толщина коры головного мозга показали достоверное снижение по мере взросления как в общей выборке, так и в группе нормы 7–8 летних детей. При этом ни один из других показателей (площадь поверхности коры головного мозга, абсолютный объем коры головного мозга, подкоркового серого вещества, абсолютный объем белого вещества, тотальный объем мозга, объем черепа) не показали значимого изменения на этом возрастном отрезке.

Сравнительный анализ связи возраста и относительно объема коры головного мозга между участниками групп показал, что, в отличие от групп нормы и ЛКН без СДВГ, в обеих группах участников с СДВГ никакой отрицательной связи между этими факторами не отмечается ($R = -0,093$ при $p = 0,762$ для группы СДВГ без КП; $R = 0,096$ при $p = 0,732$ для группы СДВГ с ЛКН), т.е. относительный объем коры только у участников с СДВГ с возрастом не снижается. При этом во всех группах отмечается одинаковая слабая тенденция к увеличению объема черепа.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Чуть более чем в половине случаев СДВГ сопровождался расстройствами из группы ЛКН. В сочетании с ЛКН преобладал невнимательный тип СДВГ (72,7%), а при СДВГ без КП — комбинированный тип СДВГ (61,5%). Выявлены измененные морфометрические параметры мозга во всех группах патологии, выраженность и локализация которых различались для каждой из них. При прямом сравнении СДВГ без КП и СДВГ с ЛКН установлены существенные и масштабные различия морфометрических параметров между ними.

Ограничения исследования

Недостаточно крупная выборка ограничивает количество и размеры выявленных эффектов. Хотя относительные объемы коры головного мозга, подкорковых ядер и долек мозжечка считаются предпочтительными морфометрическими показателями для поперечных сравнительных исследований, неравномерность связи с внутречерепным объемом разных извилин может исказить сравнительные результаты. В качестве опоры для расчетов относительных объемов использован внутречерепной объем, который, с нашей точки зрения, больше отражает размеры головы, но альтернативное применение в качестве опоры объема всего мозга могло дать некоторые несущественно отличающиеся результаты, хотя нет никаких предпосылок считать ту или иную схему расчета более предпочтительной с точки зрения адекватности отражения реальных мозговых изменений. Традиционная обзорная оценка МР-изображений, проводимая специалистом лучевой диагностики, предполагает известную долю субъективизма.

Интерпретация результатов исследования

Это первое отечественное исследование МР-морфометрических параметров мозга у российских детей с СДВГ и ЛКН и первое нейровизуализационное исследование коморбидности СДВГ и ЛКН в мире. Хотя объем нашей выборки сопоставим с другими моноцентровыми исследованиями, он значительно уступает выборкам крупных мультицентровых исследований. Низкая статистическая мощность по сравнению с многоцентровыми исследованиями компенсируется большей качественной точностью исследования, что обеспечивается следующими его характеристиками: фиксация на одном возрастном срезе, точность отбора участников с подтверждением диагнозов данными нейropsychологического и логопедического тестирования когнитивных и речевых функций,

социокультурная однородность выборки, использование одного и того же оборудования МРТ. Таким образом, статистическая мощность ограничивает нас в количестве значимых находок, но те изменения, которые обнаружены, более точно и однородно отражают реальные патофизиологические процессы, и можно быть более уверенными в своих интерпретациях и выводах. Подтверждением адекватного отражения исследованием нейробиологических закономерностей служит тот факт, что в подавляющем большинстве межгрупповых сравнений морфометрических параметров разных отделов мозга (порядка 24 комбинаций), за исключением одного случая (объемы коры извилин больших полушарий в группах 1 и 2), все изменения носили однонаправленный характер (то есть фиксировались только снижения или только увеличения объемов/толщин). Кроме того, как будет показано ниже, результаты нашей работы поразительным образом совпали с данными более крупных исследований с включением генетико-морфометрических корреляций, что также свидетельствует о высокой методологической состоятельности исследования.

Следующее соображение касается ожиданий, связанных с количеством микроструктурных изменений. Когда речь идет о микроструктурных отличиях, следует понимать, что тотальные корковые изменения следует ожидать скорее при олигофрениях или детском церебральном параличе, в то время как при СДВГ, так же как и при многих других детских нейropsychических заболеваниях, характер дисфункциональных отклонений предполагает сравнительно ограниченный масштаб микроструктурных изменений. Поэтому в этом отношении полученные результаты выглядят соразмерными ожиданиям, а в некоторой части даже превосходят их.

В условиях обилия полученных измененных показателей в анализе результатов акцент был направлен только на самые главные из них, которые позволяют обосновывать выводы, меняющие клинические подходы или подтверждающие/опровергающие генеральные научные тренды.

Один из главных результатов заключается в том, что, как видно из табл. 10, для каждой из клинических групп отмечался специфический профиль отличий морфометрических параметров мозга от здоровых участников. Такой результат предполагает дифференцированные патогенетические механизмы этих состояний.

Снижение объемов различных субкортикальных ядер характерно для всех патологических состояний, но наиболее выражено в группах СДВГ, особенно сильно в группе СДВГ с ЛКН, в то время как среди участников с ЛКН без

Таблица 10. Сравнительный характер выявленных морфометрических изменений в группах патологии относительно здоровых участников

Table 10. Comparison of revealed morphometric changes in pathology groups against healthy participants

Группы	Объемы/толщины коры извилин больших полушарий	Объемы субкортикальных ядер больших полушарий	Объемы структур мозжечка	Объемы желудочков
СДВГ без КП	↑ ↑ ↓ ↓	↓ ↓	↑ ↑	—
СДВГ с ЛКН	↓	↓ ↓ ↓	—	—
ЛКН без СДВГ	↓ ↓	↓	↓ ↓ ↓	↑ ↑ ↑

Примечание. Стрелками обозначены повышение или понижение параметров по сравнению с нормой, серым цветом выделены высокодостоверные различия ($p < 0,01$); СДВГ — синдром дефицита внимания и гиперактивности; КП — коморбидная патология; ЛКН — легкие когнитивные расстройства.

Note. Arrows indicate increase or decrease in parameters compared to normal values; grey color indicates highly significant differences ($p < 0.01$); ADHD (СДВГ) — attention deficit hyperactivity disorder; CP (КП) — comorbid pathology; MCI (ЛКН) — mild cognitive impairment.

СДВГ субкортикальные ядра почти интактны. Если учесть, что все другие исследуемые области мозга не показали однонаправленных изменений в группах СДВГ, можно заключить, что в нашем исследовании уменьшение объема подкорковых ядер (хвостатое ядро, скорлупа, гиппокамп, таламус) является закономерностью, объединяющей две группы СДВГ. В этой части наши данные совпадают с результатами мегаанализа нейровизуализационных данных консорциума ENIGMA, который показал небольшое, но устойчивое снижение объемов прилежащего ядра, миндалевидного тела, хвостатого ядра, гиппокампа и скорлупы [40]. Более того, вариации объемов именно хвостатого ядра и скорлупы, которые показали наиболее значимые изменения в нашей работе, продемонстрировали значительную генетическую согласованность с СДВГ в крупном метаанализе общегеномных ассоциаций с мозговыми объемами [41].

Одновременно между двумя группами СДВГ имеются и различия в изменениях подкорковых ядер (см. табл. 6 и 7). Наиболее достоверным и выраженным является снижение объемов хвостатых ядер в группе СДВГ с ЛКН (в этой группе также не столь значимо снижен объем правого гиппокампа). Хвостатые ядра принимают активное участие в прогнозировании вознаграждения и основанных на этом принятии решений и обучении, связанном с вознаграждением (подкреплении) [42–44]. Их микроструктурные изменения могут быть основой характерных для СДВГ трудностей обучения с подкреплением, нарушений принятия решения и поведения, связанного с немедленным удовлетворением ради малозначимого вознаграждения в ущерб пользе от отсроченного крупного вознаграждения [45–47]. Интересно, что в двух исследованиях коморбидности СДВГ и дислексии, сопоставимых с нашим по размеру выборки, изменения в хвостатых ядрах были выделены в качестве немногочисленных или единственных общих коррелятов для коморбидных состояний [33, 34]. Но хотя нарушения процессов принятия решения и обучения с подкреплением могут быть вовлечены в сочетанные ЛКН, составляющие большинство нашей выборки ЛКН, для изолированных случаев дислексий, дисграфий и диспраксий и в целом для ЛКН эти расстройства менее ожидаемы, чем при СДВГ. Поэтому вероятны другие механизмы общей включенности хвостатых ядер, прежде всего подразумевающие механизмы двигательного контроля. В этом контексте следует обратить внимание на теорию, что в процессе предсказания вознаграждения дорсальный стриатум (хвостатое ядро и скорлупа) через дофаминергические пути из черной субстанции связан с дофаминергическим «тоном», необходимым для выполнения сознательных двигательных движений и перепрограммирования двигательных паттернов, которые будут способствовать получению того же вознаграждения в будущем [48].

Хотя за счет выраженности изменений в группе СДВГ с ЛКН снижение объема хвостатых ядер фиксируется и в общей когорте СДВГ, на самом деле в группе СДВГ без КП отмечалось снижение объемов скорлупы билатерально и таламуса слева, но не хвостатых ядер (см. табл. 6). Наши данные подтверждаются крупным метаанализом генетических вариантов риска СДВГ и морфометрии, который показал, что на региональном уровне набор аллелей *KTN1* с риском СДВГ регулировал экспрессию мРНК и/или объем серого вещества в максимальной степени именно в скорлупе [15], а объем скорлупы является наиболее значимым регулятором среди всех областей мозга, опосредующих связь между рисковыми вариантами гена *KTN1* и СДВГ [49]. Скорлупа также участвует

в прогнозировании вознаграждения, но между ней и хвостатым ядром наблюдаются функциональные различия в этом процессе (скорлупа отвечает за непосредственные ассоциации стимул – действие – вознаграждение, тогда как хвостатое ядро кодирует ошибки предсказания вознаграждения [50–52]), и эти различия могут отражать их разную представленность в двух группах СДВГ.

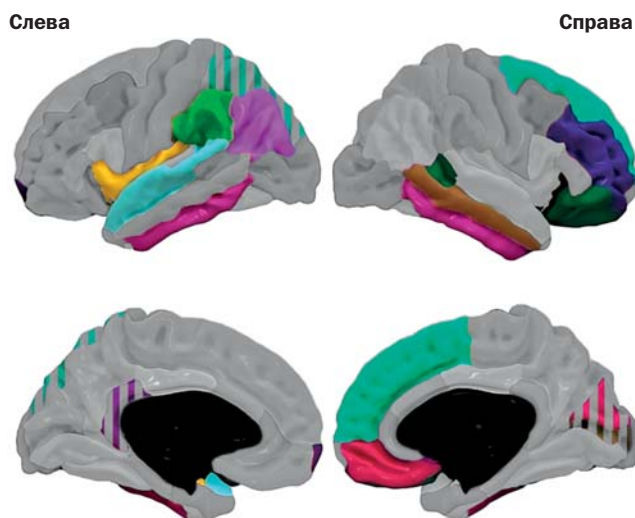
Как показывает прямое межгрупповое сравнение, наиболее выраженные отличия между двумя группами СДВГ фиксируются не для подкорковых ядер, а для объемов коркового серого вещества (см. табл. 9). В группе СДВГ с ЛКН получено снижение в сравнении с группой СДВГ без КП объема всей коры головного мозга и коры каждого из полушарий в целом, а более конкретно в 12 извилинах коры головного мозга (для правой средней височной извилины высокодостоверно). Выраженность и количество этих изменений, превосходящие различия между всеми остальными группами, является главной находкой исследования, подтверждающей его гипотезу.

Картирование меньших корковых объемов в группе СДВГ с ЛКН (см. рисунок) демонстрирует, что, помимо всей корковой поверхности, в значимые изменения вовлечены слева боковые поверхности височных и теменных долей, а справа — медиальные и латеральные поверхности префронтальной лобной коры и латеральная поверхность височной доли, которые отвечают за процессы понимания речи, соматосенсорное и речевое пространственное восприятие, а также планирование и логическое мышление.

Из масштабности корковых изменений следует, что измерения коры головного мозга у участников с СДВГ будут малопродуктивными без исключения или вычленения из выборки КП в виде ЛКН: результаты коморбидных и некоморбидных участников наложатся, и полученный результат будет малоинформативным. Так получилось

Рисунок. Извилины мозга с меньшим относительным объемом коры при СДВГ с ЛКН по сравнению с СДВГ без КП

Figure. Brain gyri with lower relative cortex volume in ADHD with MCI compared to ADHD without CP



Примечание. Сплошным цветом выделены извилины с достоверным снижением объемов коры, заштрихованным — с тенденцией к снижению.

Note. Continuous color indicates gyri with significant decrease in cortical volumes, shaded color — with tendency to decrease.

и в нашем исследовании: сравнение объединенной группы СДВГ со здоровыми детьми показало наличие снижения при СДВГ объемов всего двух извилин и толщин всего двух извилин — которое, возможно, и демонстрирует немногочисленные общие тренды для коморбидных и некоморбидных форм СДВГ. Но если бы опора была только на это сравнение, от нас бы скрылась картина более масштабных корковых изменений и различий внутри участников с СДВГ, и наше понимание патогенеза СДВГ осталось бы поверхностным и неточным. Причем, как видно, значимые различия прячутся и в отношении подкорковых ядер, и в отношении мозжечка.

Между тем ни в одном из мультицентровых крупнокорторных морфометрических, а также почти ни в одном из моноцентровых исследований мозга при СДВГ не учитывался возможный вклад ЛКН в результаты. Частично это может быть связано с относительно низким клиническим интересом к ЛКН по сравнению с другими коморбидными для СДВГ расстройствами. Лишь несколько исследований посвящены морфометрическим изменениям мозга при коморбидности СДВГ и дислексии. С учетом полученных результатов и высокой представленности ЛКН при СДВГ (в нашем исследовании они составили 53% случаев СДВГ) искажение и неполноценность отражения реальных изменений мозга при СДВГ без учета ЛКН могут быть очень существенными. Например, обилие исследований с выявленным снижением объемов височной коры наталкивает авторов на достаточно смелые выводы о том, что «височная доля играет ключевую роль в развитии СДВГ» [5]. Однако в контексте проведенного исследования видно, что височные изменения могут быть обусловлены не изученным в этих работах вкладом ЛКН, главным образом речевых, для которых с топических функциональных позиций височная заинтересованность как раз очень характерна.

Таким образом, результаты исследования дают возможность утверждать, что учет сопутствующих ЛКН позволит углубить понимание патогенетических микроструктурных коррелятов СДВГ, а их неучет в условиях вероятной неоднородной представленности в различных когортах может быть одной из причин не только низкой информативности, но и противоречивости результатов текущих нейровизуализационных исследований СДВГ.

Другой вывод заключается в том, что патогенез СДВГ с ЛКН и без ЛКН существенно различается, причем, судя по масштабу различий, СДВГ с ЛКН гораздо ближе к ЛКН без СДВГ, чем к СДВГ без ЛКН. Это, во-первых, в очередной раз ставит вопрос об общности этиологии СДВГ и ЛКН в случае их коморбидности и в связи с этим — об общности этиологии СДВГ и ЛКН в целом, что давно обсуждается на примерах отдельных состояний [21, 33]. Во-вторых, патогенетические различия подразумевают внедрение в практику ведения детей с СДВГ особой настроенности в отношении коморбидных ЛКН и дифференцированных терапевтических подходов к этим двум статусам, что, исходя из личного опыта наблюдений, как правило, не реализуется или реализуется неэффективно. В таком случае полноценный комплексный терапевтический подход с устранением симптоматики ЛКН и пересмотром монотерапии может значительно повысить лечебную эффективность, как минимум, половины случаев СДВГ, и это является существенным резервом улучшения помощи детям с данной патологией.

Отмечая изменения, специфичные для СДВГ в чистом виде (без КП), помимо снижения объема скорлупы и частично таламуса, обращено внимание на увеличение объемов коры шести извилин и толщины коры

одной извилины одновременно со снижением объемов коры четырех извилин и толщин коры трех извилин, а также увеличение объема отдельных мозжечковых долей (см. табл. 6). Увеличение объемов и толщин коры извилин больших полушарий не является чем-то редким для психоневрологической патологии и ранее демонстрировалось при СДВГ у детей [14–17]. Высказывается несколько разрозненных объяснений этому факту: снижение физиологической синаптической активности [53], компенсаторное увеличение серого вещества вследствие снижения миелинизации и объема белого вещества [53], компенсаторная гиперфункциональность одних корковых зон вследствие недостаточности других [15], болтливость при СДВГ — как компенсаторная гиперфункция с увеличением объема коры лобных извилин [17]. В связи с этим предлагается обратить внимание на дополнительные результаты представленного исследования. Здоровые участники и группа ЛКН без СДВГ показывают незначительное, но уверенное снижение относительного объема коры больших полушарий по мере увеличения возраста в коротком возрастном диапазоне от 7 до 8 лет, и этот результат соответствует установленным в нейронауках представлениям о физиологическом снижении с возрастом объемов и толщины коры головного мозга. Однако участники обеих групп СДВГ не показали данного тренда, поэтому можно утверждать, что при СДВГ в нашем исследовании объемы коры не снижаются с возрастом так, как это полагается физиологически.

Соответственно сделано предположение, что данная задержка физиологического снижения в отдельных участках коры больших полушарий может быть весомой причиной увеличенных объемов этих структур по сравнению с другими группами. Это может трактоваться как задержка или более позднее включение физиологических динамических изменений мозга, что клинко-функционально более всего будет отражаться в явлении инфантилизма. Данным механизмом можно объяснить и увеличение объемов отдельных долек мозжечка.

Сформулированная нами гипотеза причины увеличения объемов серого вещества извилин головного мозга при СДВГ высказывается впервые. Предполагается, что при чистых формах СДВГ может быть параллельное наличие двух патогенетических нейрокognитивных процессов: 1) патологическое недоразвитие объемов одних нейроморфологических субстратов, что клинически отражается в недостаточности соответствующих когнитивных функций; 2) задержка физиологических структурных изменений других нейроморфологических субстратов, что будет сопровождаться их увеличением и клинически — инфантилизацией отдельных составляющих психической деятельности.

В целом для всех патологических групп характерно преобладание правосторонних изменений во всех анатомических отделах, что воспроизводит результаты большинства других исследований [11, 16, 54]. Эта преимущественно правосторонняя локализация коррелирует и с большей выраженностью клинических симптомов, и с правосторонней функциональной активностью мозга при СДВГ по данным других работ [11, 55].

Что касается ЛКН, принято решение воздержаться от детального анализа результатов участников с данной патологией, так как, несмотря на определенную этиологическую и клиническую общность [56], группа патологий ЛКН включает различные состояния, каждое из которых имеет собственные нейровизуализационные корреляты. Тем не менее, следует особо отметить выявленное впер-

вые расширение боковых желудочков, которое в группе ЛКН без СДВГ высокодостоверно превышает абсолютные объемы желудочков здоровых детей на 48–53%, а относительные объемы — на 47–56% (см. табл. 8). Измерение размеров боковых желудочков, как правило, находится на периферии исследовательского внимания к мозговой морфометрии при нейropsychических заболеваниях, хотя в последнее время появились данные в отношении аутизма [49, 57]. Это связано с тем, что исследователей интересуют психофункциональные области мозга, к которым боковые желудочки не относятся. Между тем в неврологии изменения боковых желудочков рассматриваются в качестве маркеров органических изменений мозга. В частности, расширение желудочков появляется в первые 6 мес жизни как следствие перивентрикулярной лейкомаляции и потери белого вещества при мозговой ишемии-гипоксии у недоношенных, а также как следствие умеренного перинатального поражения головного мозга (гипоксически-ишемическая энцефалопатия) [58–60].

В связи с этим уместно отметить и более частое распространение среди ЛКН (без СДВГ и с СДВГ), по данным обзорной оценки МР-изображений, асимметрий желудочков и мелких кистозных изменений резидуального генеза (см. табл. 5).

Таким образом, мы можем предположить, что нетяжелые перинатальные события, оставляя морфометрические метки в виде небольших расширений боковых желудочков, могут присутствовать в анамнезе и, соответственно, влиять на развитие ЛКН у детей. Этот важный вывод направляет к переосмыслению некоторых тезисов МКБ-10, согласно которым специфические расстройства развития речи и языка «непосредственно не соотносятся с нарушениями неврологических механизмов», а специфические расстройства развития учебных навыков «не обусловлены полученной травмой или перенесенной болезнью головного мозга», а также вытекающего из них представления об оторванности состояний из группы ЛКН от нейропатологии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты представленного исследования точно воспроизводят результаты других работ в отношении специфичности изменений различных подкорковых ядер для отдельных групп СДВГ и наличия при СДВГ преимущественно правосторонних микроструктурных изменений на всех анатомических уровнях. Кроме того, впервые показано, что морфометрические параметры мозга при СДВГ у младших школьников в зависимости от наличия или отсутствия ЛКН существенно различаются, при этом различия между этими статусами достигают таких масштабов, что охватывают объемы тотального серого вещества головного мозга и всей коры больших полушарий. С учетом высокой распространенности коморбидных ЛКН при СДВГ этот результат делает актуальным пересмотр организации морфометрических исследований СДВГ с целью объективизации результатов и углубления понимания патогенеза СДВГ. Кроме того, напрашивается необходимость пересмотра клинических подходов к ведению детей с СДВГ. Впервые было показано расширение боковых желудочков у детей с ЛКН без СДВГ, что вместе с большей частотой условно-патологических макроструктурных изменений актуализирует переоценку этиологии этих состояний, так как высоковероятно свидетельствует о перенесенной перинатальной патологии мозга в анамнезе существенной части участников с ЛКН. Результаты исследования позволяют предпо-

ложить при чистом варианте СДВГ наличие одновременно двух патогенетических траекторий — недоразвития коры в одних областях и задержки возраст-зависимых физиологических изменений коры в других, что имеет фундаментальное значение для понимания процессов нейроонтогенеза при этих состояниях. По мере продолжения исследования есть цель получить более мощное статистическое подтверждение уже зафиксированных отклонений и, возможно, выявить новые закономерности в изучаемой области.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Г.А. Каркашадзе — чтение лекций для фармацевтических компаний Opella Healthcare Russia, «Материя Медика Холдинг», «Герофарм», Organon, «Сотекс».

Л.С. Намазова-Баранова — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний «Пьер Фабр», Genzyme Europe B.V., ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз», Gilead / PRA «Фармасьютикал Рисерч Ассошиэйтс СиАйЭс», Bionorica, Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc / ООО «ППД Девелопмент (Смоленск)», «Сталлержен С.А.» / «Квинтайлс ГезмбХ» (Австрия).

Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

George A. Karkashadze — lecturing for pharmaceutical companies Opella Healthcare Russia, Materia Medica Holding, GEROPHARM, Organon, Sotex.

Leyla S. Namazova-Baranova — receiving research grants from pharmaceutical companies Pierre Fabre, Genzyme Europe B.V., Astra Zeneca PLC, Gilead / PRA “Pharmaceutical Research Associates CIS”, Bionorica, Teva Branded Pharmaceutical products R&D, Inc / “PPD Development (Smolensk)” LLC, “Stallerzhen S.A.” / “Quintiles GMBH” (Austria).

Other authors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ВКЛАД АВТОРОВ

Г.А. Каркашадзе — планирование исследования, контроль проведения исследования, рекрутинг участников, неврологическое обследование, статистическая обработка и анализ данных, подготовка текста публикации.

А.И. Фирумянц — оценка и проверка качества МР-изображений, участие в МР-морфометрии, подготовка публикации.

Н.С. Шилко — IT-поддержка и программный инжиниринг МР-морфометрии.

Н.С. Сергиенко — рекрутинг участников, неврологическое обследование.

Ю.В. Нестерова — рекрутинг участников, неврологическое обследование.

Л.М. Яцык — рекрутинг участников, неврологическое обследование.

Е.Н. Руденко — неврологическое обследование.

М.И. Полле — психиатрическое обследование.

Т.А. Салимгареева — логопедическое обследование, контроль проведения исследования.

Т.Ю. Гогберашвили — нейропсихологическое обследование.

Н.Е. Сергеева — нейропсихологическое обследование.

Т.А. Константиныди — нейропсихологическое обследование.

С.Х. Садиллоева — нейропсихологическое обследование.

М.А. Куракина — логопедическое обследование.

В.В. Дьяченко — проведение МРТ.

И.А. Поваляева — статистическая обработка и анализ данных.

Е.В. Богданов — программный инжиниринг МР-морфометрии.

А.И. Рыкунова — статистическая обработка и анализ данных.

Е.А. Вишнева — планирование исследования, контроль проведения исследования.

Е.В. Кайтукова — планирование исследования, контроль проведения исследования.

К.Е. Эфендиева — подготовка публикации.

Л.С. Намазова-Баранова — планирование исследования, общее руководство, подготовка публикации.

AUTHORS' CONTRIBUTION

George A. Karkashadze — study planning and control, patients' enrolment, neurological examination, statistical processing and data analysis, manuscript text preparation.

Alexey I. Firumyants — evaluation of MR brain image, quality check of MR brain images, participation in MR morphometry, manuscript text preparation.

Nikita S. Shilko — IT support and software engineering of MR morphometry.

Nataliya S. Sergienko — patients' enrolment, neurological examination.

Yuliya V. Nesterova — patients' enrolment, neurological examination.

Leonid M. Yatsyk — patients' enrolment, neurological examination.

Elena N. Rudenko — neurological examination.

Mikhail I. Polle — psychiatric examination.

Tatiana A. Salimgareeva — logopedic examination, study control.

Tinatin Yu. Gogberashvili — neuropsychological examination.

Nataliya E. Sergeeva — neuropsychological examination.

Tatiana A. Konstantinidi — neuropsychological examination.

Safarbegim Kh. Sadilloeva — neuropsychological examination.

Marina A. Kurakina — logopedic examination.

Viktor V. Dyachenko — conducting MRI.

Inessa A. Povalyaeva — statistical processing and data analysis.

Evgeniy V. Bogdanov — software engineering of MR morphometry.

Anastasiya I. Rykunova — statistical processing and data analysis.

Elena A. Vishneva — study planning and control.

Elena V. Kaytukova — study planning and control.

Kamilla E. Efendieva — manuscript preparation.

Leyla S. Namazova-Baranova — study planning, overall guidance, manuscript text preparation.

ORCID

Г.А. Каркашадзе

<https://orcid.org/0000-0002-8540-3858>

А.И. Фирумянц

<https://orcid.org/0000-0002-5282-6504>

Н.С. Сергиенко

<https://orcid.org/0000-0002-5036-8407>

Ю.В. Нестерова

<https://orcid.org/0000-0002-0596-631X>

Л.М. Яцык

<https://orcid.org/0000-0003-0892-3726>

Т.Ю. Гогберашвили

<https://orcid.org/0000-0001-9790-7490>

Н.Е. Сергеева

<https://orcid.org/0000-0001-7218-8434>

М.А. Куракина

<https://orcid.org/0009-0006-3747-3743>

А.И. Рыкунова

<https://orcid.org/0000-0001-5790-6223>

Е.А. Вишнева

<https://orcid.org/0000-0001-7398-0562>

Е.В. Кайтукова

<https://orcid.org/0000-0002-8936-3590>

К.Е. Эфендиева

<https://orcid.org/0000-0003-0317-2425>

Л.С. Намазова-Баранова

<https://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Opel N, Goltermann J, Hermesdorf M, et al. Cross-Disorder Analysis of Brain Structural Abnormalities in Six Major Psychiatric Disorders: A Secondary Analysis of Mega- and Meta-analytical Findings From the ENIGMA Consortium. *Biol Psychiatry*. 2020;88(9):678–686. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2020.04.027>
- Dipietro L, Gonzalez-Mego P, Ramos-Estebanez C, et al. The evolution of Big Data in neuroscience and neurology. *J Big Data*. 2023;10(1):116. doi: <https://doi.org/10.1186/s40537-023-00751-2>
- Фирумянц А.И., Намазова-Баранова Л.С., Каркашадзе Г.А. и др. Морфометрия головного мозга — передовой метод нейровизуализационного картирования у детей // *Вопросы современной педиатрии*. — 2023. — Т. 22. — № 6. — С. 521–527. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i6.2707> [Firumyants AI, Namazova-Baranova LS, Karkashadze GA, et al. Brain Morphometry is an Advanced Method of Neuroimaging Mapping in Children. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2023;22(6):521–527. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i6.2707>]

- Yu M, Gao X, Niu X, et al. Meta-analysis of structural and functional alterations of brain in patients with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Front Psychiatry*. 2023;13:1070142. doi: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.1070142>
- Albajara Sáenz A, Villemonteix T, Massat I. Structural and functional neuroimaging in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Dev Med Child Neurol*. 2019;61(4):399–405. doi: <https://doi.org/10.1111/dmcn.14050>
- Bedford SA, Lai MC, Lombardo MV, et al. Brain-charting autism and attention deficit hyperactivity disorder reveals distinct and overlapping neurobiology. *medRxiv [Preprint]*. 2023:2023.12.06.23299587. doi: <https://doi.org/10.1101/2023.12.06.23299587>
- Hoogman M, Muetzel R, Guimaraes JP, et al. Brain Imaging of the Cortex in ADHD: A Coordinated Analysis of Large-Scale Clinical and Population-Based Samples. *Am J Psychiatry*. 2019;176(7):531–542. doi: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.18091033>
- Narr KL, Woods RP, Lin J, et al. Widespread cortical thinning is a robust anatomical marker for attention-deficit/hyperactivity

- disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009;48(10):1014–1022. doi: <https://doi.org/10.1097/CHI.0b013e3181b395c0>
9. Silk TJ, Beare R, Malpas C, et al. Cortical morphometry in attention deficit/hyperactivity disorder: contribution of thickness and surface area to volume. *Cortex*. 2016;82:1–10. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2016.05.012>
10. Shaw P, Eckstrand K, Sharp W, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(49):19649–19654. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0707741104>
11. Almeida L, Ricardo-Garcell J, Prado H, et al. Reduced right frontal cortical thickness in children, adolescents and adults with ADHD and its correlation to clinical variables: a cross-sectional study. *J Psychiatr Res*. 2010;44(16):1214–1223. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2010.04.026>
12. Ambrosino S, de Zeeuw P, Wierenga LM, et al. What can cortical development in attention-deficit/hyperactivity disorder teach us about the early developmental mechanisms involved? *Cereb Cortex*. 2017;27(9):4624–4634. doi: <https://doi.org/10.1093/cercor/bhx182>
13. Wolosin SM, Richardson ME, Hennessey JG, et al. Abnormal cerebral cortex structure in children with ADHD. *Hum Brain Mapp*. 2009;30(1):175–184. doi: <https://doi.org/10.1002/hbm.20496>
14. Almeida Montes L, Prado Alcántara H, Martínez García R, et al. Brain cortical thickness in ADHD: age, sex, and clinical correlations. *J Atten Disord*. 2012;17(8):641–654. doi: <https://doi.org/10.1177/1087054711434351>
15. Luo X, Lin X, Ide JS, et al. Male-specific, replicable and functional roles of genetic variants and cerebral gray matter volumes in ADHD: a gene-wide association study across KTN1 and a region-wide functional validation across brain. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2023;17(1):4. doi: <https://doi.org/10.1186/s13034-022-00536-0>
16. Chiang HL, Lin HY, Tseng WI, et al. Neural substrates underpinning intra-individual variability in children with ADHD: A voxel-based morphometry study. *J Formos Med Assoc*. 2022;121(2):546–556. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2021.06.003>
17. Kaya BS, Metin B, Tas ZC, et al. Gray matter increase in motor cortex in pediatric ADHD: a voxel-based morphometry study. *J Atten Disord*. 2018;22(7):611–618. doi: <https://doi.org/10.1177/1087054716659139>
18. Makris N, Liang L, Biederman J, et al. Toward Defining the Neural Substrates of ADHD: A Controlled Structural MRI Study in Medication-Naïve Adults. *J Atten Disord*. 2015;19(11):944–953. doi: <https://doi.org/10.1177/1087054713506041>
19. Moreno-Alcázar A, Ramos-Quiroga JA, Radua J, et al. Brain abnormalities in adults with Attention Deficit Hyperactivity Disorder revealed by voxel-based morphometry. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2016;254:41–47. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pscychresns.2016.06.002>
20. Backhausen LL, Herting MM, Tamnes CK, Vetter NC. Best Practices in Structural Neuroimaging of Neurodevelopmental Disorders. *Neuropsychol Rev*. 2022;32(2):400–418. doi: <https://doi.org/10.1007/s11065-021-09496-2>
21. Mueller KL, Tomblin JB. Examining the comorbidity of language disorders and ADHD. *Top Lang Disord*. 2012;32(3):228–246. doi: <https://doi.org/10.1097/TLD.0b013e318262010d>
22. Katsarou DV, Efthymiou E, Kougioumtzis GA, et al. Identifying Language Development in Children with ADHD: Differential Challenges, Interventions, and Collaborative Strategies. *Children (Basel)*. 2024;11(7):841. doi: <https://doi.org/10.3390/children11070841>
23. Tsui KW, Lai KY, Lee MM, et al. Prevalence of motor problems in children with attention deficit hyperactivity disorder in Hong Kong. *Hong Kong Med J*. 2016;22(2):98–105. doi: <https://doi.org/10.12809/hkmj154591>
24. DuPaul GJ, Gormley MJ, Laracy SD. Comorbidity of LD and ADHD: implications of DSM-5 for assessment and treatment. *J Learn Disabil*. 2013;46(1):43–51. doi: <https://doi.org/10.1177/0022219412464351>
25. Chan ESM, Shero JA, Hand ED, et al. Are Reading Interventions Effective for At-Risk Readers with ADHD? A Meta-Analysis. *J Atten Disord*. 2023;27(2):182–200. doi: <https://doi.org/10.1177/10870547221130111>
26. McGrath LM, Stoodley CJ. Are there shared neural correlates between dyslexia and ADHD? A meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *J Neurodev Disord*. 2019;11(1):31. doi: <https://doi.org/10.1186/s11689-019-9287-8>
27. Jednoróg K, Gawron N, Marchewka A, et al. Cognitive subtypes of dyslexia are characterized by distinct patterns of grey matter volume. *Brain Struct Funct*. 2014;219(5):1697–1707. doi: <https://doi.org/10.1007/s00429-013-0595-6>
28. Xia Z, Hoeft F, Zhang L, Shu H. Neuroanatomical anomalies of dyslexia: Disambiguating the effects of disorder, performance, and maturation. *Neuropsychologia*. 2016;81:8–78. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2015.12.003>
29. Liégeois F, Mayes A, Morgan A. Neural Correlates of Developmental Speech and Language Disorders: Evidence from Neuroimaging. *Curr Dev Disord Rep*. 2014;1(3):215–227. doi: <https://doi.org/10.1007/s40474-014-0019-1>
30. Morgan A, Bonthron A, Liégeois FJ. Brain basis of childhood speech and language disorders: are we closer to clinically meaningful MRI markers? *Curr Opin Pediatr*. 2016;28(6):725–730. doi: <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000420>
31. Ullman MT, Clark GM, Pullman MY, et al. The neuroanatomy of developmental language disorder: a systematic review and meta-analysis. *Nat Hum Behav*. 2024;8(5):962–975. doi: <https://doi.org/10.1038/s41562-024-01843-6>
32. Lee MM, Drury BC, McGrath LM, Stoodley CJ. Shared grey matter correlates of reading and attention. *Brain Lang*. 2023;237:105230. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2023.105230>
33. Jagger-Rickels AC, Kibby MY, Constance JM. Global gray matter morphometry differences between children with reading disability, ADHD, and comorbid reading disability/ADHD. *Brain Lang*. 2018;185:54–66. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2018.08.004>
34. Langer N, Benjamin C, Becker BLC, Gaab N. Comorbidity of reading disabilities and ADHD: Structural and functional brain characteristics. *Hum Brain Mapp*. 2019;40(9):2677–2698. doi: <https://doi.org/10.1002/hbm.24552>
35. Brown TT, Jernigan TL. Brain development during the preschool years. *Neuropsychol Rev*. 2012;22(4):313–333. doi: <https://doi.org/10.1007/s11065-012-9214-1>
36. Vijayakumar N, Mills KL, Alexander-Bloch A, et al. Structural brain development: A review of methodological approaches and best practices. *Dev Cogn Neurosci*. 2018;33:129–148. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2017.11.008>
37. O'Brien LM, Ziegler DA, Deutsch CK, et al. Statistical adjustments for brain size in volumetric neuroimaging studies: Some practical implications in methods. *Psychiatry Res*. 2011;193(2):113–122. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pscychresns.2011.01.007>
38. Desikan RS, Ségonne F, Fischl B, et al. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *Neuroimage*. 2006;31(3):968–980. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.01.021>
39. Backhausen LL, Herting MM, Buse J, et al. Quality Control of Structural MRI Images Applied Using FreeSurfer-A Hands-On Workflow to Rate Motion Artifacts. *Front Neurosci*. 2016;10:558. doi: <https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00558>
40. Hoogman M, Bralten J, Hibar DP, et al. Subcortical brain volume differences in participants with attention deficit hyperactivity disorder in children and adults: a cross-sectional mega-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2017;4(4):310–319. doi: [10.1016/S2215-0366\(17\)30049-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(17)30049-4)
41. Klein M, Walters RK, Demontis D, et al. Genetic Markers of ADHD-Related Variations in Intracranial Volume. *Am J Psychiatry*. 2019;176(3):228–238. doi: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.18020149>
42. Houk JC, Adams JL, Barto AG. A Model of How the Basal Ganglia Generate and Use Neural Signals that Predict Reinforcement. In: *Models of Information Processing in the Basal Ganglia*. Houk JC, Davis JL Beiser DG, eds. Cambridge, MA: MIT Press; 1995. Ch. 13. pp. 249–270. doi: <https://doi.org/10.7551/mitpress/4708.001.0001>
43. Haruno M, Kuroda T, Doya K, et al. A neural correlate of reward-based behavioral learning in caudate nucleus: a functional magnetic resonance imaging study of a stochastic decision task. *J Neurosci*. 2004;24(7):1660–1665. doi: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3417-03.2004>
44. O'Doherty J, Dayan P, Friston K, et al. Temporal difference models and reward-related learning in the human brain. *Neuron*. 2003;38:329–337.

45. Doidge JL, Flora DB, Toplak ME. A Meta-Analytic Review of Sex Differences on Delay of Gratification and Temporal Discounting Tasks in ADHD and Typically Developing Samples. *J Atten Disord.* 2021;25(4):540–561. doi: <https://doi.org/10.1177/1087054718815588>
46. Ziegler S, Pedersen ML, Mowinckel AM, Biele G. Modelling ADHD: A review of ADHD theories through their predictions for computational models of decision-making and reinforcement learning. *Neurosci Biobehav Rev.* 2016;71:633–656. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.09.002>
47. Luman M, Tripp G, Scheres A. Identifying the neurobiology of altered reinforcement sensitivity in ADHD: a review and research agenda. *Neurosci Biobehav Rev.* 2010;34(5):744–754. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2009.11.021>
48. Lisman JE, Grace AA. The Hippocampal-VTA Loop: Controlling the Entry of Information into Long-Term Memory. *Neuron.* 2005;46(5):703–713. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2005.05.002>
49. Prigge MBD, Lange N, Bigler ED, et al. A 16-year study of longitudinal volumetric brain development in males with autism. *Neuroimage.* 2021;236:118067. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2021.118067>
50. Brovelli A, Nazarian B, Meunier M, Boussaoud D. Differential roles of caudate nucleus and putamen during instrumental learning. *Neuroimage.* 2011;57(4):1580–1590. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.05.059>
51. Haruno M, Kawato M. Different neural correlates of reward expectation and reward expectation error in the putamen and caudate nucleus during stimulus-action-reward association learning. *J Neurophysiol.* 2006;95(2):948–959. doi: <https://doi.org/10.1152/jn.00382.2005>
52. Guida P, Michiels M, Redgrave P, et al. An fMRI meta-analysis of the role of the striatum in everyday-life vs laboratory-developed habits. *Neurosci Biobehav Rev.* 2022;141:104826. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104826>
53. Sowell ER, Thompson PM, Welcome SE, et al. Cortical abnormalities in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet.* 2003;362(9397):1699–1707. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14842-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14842-8)
54. Valera EM, Faraone SV, Murray KE, Seidman LJ. Meta-analysis of structural imaging findings in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry.* 2007;61(12):1361–1369. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.06.011>
55. Hart H, Radua J, Nakao T, et al. Meta-analysis of functional magnetic resonance imaging studies of inhibition and attention in attention-deficit/hyperactivity disorder: exploring task-specific, stimulant medication, and age effects. *JAMA Psychiatry.* 2013;70(2):185–198. doi: <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.277>
56. Каркашадзе Г.А., Гогберашвили Т.Ю., Константиныди Т.А. и др. Одномоментное популяционное исследование распространенности легких когнитивных нарушений у детей среднего школьного возраста // *Вестник Российской академии медицинских наук.* — 2023. — Т. 78. — № 4. — С. 329–347. — doi: <https://doi.org/10.15690/vramn12460> [Karkashadze GA, Kaitukova EV, Gogberashvili TY, et al. A Single-Stage Population-Based Study of the Relationship between Cognitive and Somatic Health Parameters in Children of Secondary School Age. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2023;78(5):408–430. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn14392>]
57. Shiohama T, Ortug A, Warren JLA, et al. Small Nucleus Accumbens and Large Cerebral Ventricles in Infants and Toddlers Prior to Receiving Diagnoses of Autism Spectrum Disorder. *Cereb Cortex.* 2022;32(6):1200–1211. doi: <https://doi.org/10.1093/cercor/bhab283>
58. Chao CP, Zaleski CG, Patton AC. Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: multimodality imaging findings. *Radiographics.* 2006;26(Suppl 1):S159–S172. doi: <https://doi.org/10.1148/rp.26si065504>
59. Fichera G, Stramare R, Bisogno G, et al. Neonatal cerebral ultrasound: anatomical variants and age-related diseases. *J Ultrasound.* 2024;27(4):993–1002. doi: <https://doi.org/10.1007/s40477-024-00914-8>
60. Varghese B, Xavier R, Manoj VC, et al. Magnetic resonance imaging spectrum of perinatal hypoxic-ischemic brain injury. *Indian J Radiol Imaging.* 2016;26(3):316–327. doi: <https://doi.org/10.4103/0971-3026.190421>

ЭНЦИКЛОПЕДИЯ ДЛЯ РОДИТЕЛЕЙ

Под редакцией Л.С. Намазовой-Барановой

Москва: Педиатръ, 2024. 880 с.

Энциклопедия для родителей — это уникальный образовательный проект Союза педиатров России, направленный на просвещение родителей по вопросам сохранения и укрепления здоровья детей, обновленный в 2024 г.

В книге вы найдете самую проверенную информацию по следующим темам: рациональное питание, развитие и воспитание детей, профилактика вакциноуправляемых инфекций, оказание первой помощи, социальные и юридические аспекты родительства.

Энциклопедия для родителей — ваш надежный помощник и советчик на каждом этапе роста и развития ребенка, и мы надеемся, что эта книга станет незаменимым источником знаний и поддержки для вас и вашей семьи.



Е.С. Застело¹, Э.Н. Федулова¹, А.Н. Габрикевич¹, Т.В. Скочилова¹, А.И. Хавкин²¹ ПИМУ, Нижний Новгород, Российская Федерация² НИКИ детства, Москва, Российская Федерация

Болезнь Вильсона – Коновалова. Дебют и сложность диагностики на примере клинического случая

Контактная информация:

Застело Елена Сергеевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии им. Ф.Д. Агафонова ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России

Адрес: 603000, Нижний Новгород, ул. Семашко, д. 22/1, тел. (раб.): +7 (831) 467-12-42, тел. (моб.): +7 (920) 028-57-22,

e-mail: dr_zastelo_e@rambler.ru

Статья поступила: 06.04.2024, принята к печати: 16.12.2024

Обоснование. Редкая встречаемость болезни Вильсона – Коновалова, разнообразие клинической картины, длительное латентное течение, особенности наследования затрудняют диагностику и требуют междисциплинарного подхода со стороны врачей. **Описание клинического случая.** В статье приводится описание клинического случая болезни Вильсона – Коновалова — редкого наследственного мультисистемного заболевания, впервые диагностированного у пациентки Ф., 13 лет. Манифестировала болезнь в возрасте 6 лет — под маской гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Спустя 4 года были диагностированы синдромы гепатомегалии, цитолиза и холестаза, на основании чего выставлен диагноз гепатита неуточненного генеза, который требовал дальнейшего уточнения. В возрасте 12 лет было выявлено снижение уровня свободной меди в крови, а проба с пеницилламином оказалась положительной. Проведен молекулярно-генетический анализ и выявлен патогенный вариант с.3207C>A гена ATP7B в гетерозиготном состоянии. Использование диагностической оценочной шкалы болезни Вильсона – Коновалова (Лейпциг, 2001) позволило набрать 4 балла: церулоплазмин сыворотки < 20 мг/дл — 1 балл, увеличение экскреции меди с мочой более 5 норм при пробе с пеницилламином — 2 балла, патогенный вариант с.3207C>A гена ATP7B в гетерозиготном состоянии — 1 балл. Данное количество баллов соответствует диагнозу болезни Вильсона – Коновалова. Использование хелатной и гепатопротективной терапии привело к положительной динамике. Таким образом, дебютировать болезнь может неспецифическим, бессимптомным повышением трансаминаз и ультразвуковыми изменениями печени в любом возрасте. Болезнь Вильсона – Коновалова является прогрессирующим заболеванием и при отсутствии своевременно начатой терапии пациенты умирают от осложнений цирроза печени и/или (реже) от прогрессирующей неврологической симптоматики. При эффективности хелатной терапии или трансплантации печени прогноз благоприятный. **Заключение.** Описанный клинический случай демонстрирует вариативность клинических проявлений у детей с болезнью Вильсона – Коновалова, что затрудняет диагностический поиск и раннюю постановку диагноза.

Ключевые слова: болезнь Вильсона – Коновалова, гепатолентикулярная дегенерация, дети

Для цитирования: Застело Е.С., Федулова Э.Н., Габрикевич А.Н., Скочилова Т.В., Хавкин А.И. Болезнь Вильсона – Коновалова. Дебют и сложность диагностики на примере клинического случая. Вопросы современной педиатрии. 2024;23(6):483–488. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i6.2834>

ОБОСНОВАНИЕ

Болезнь Вильсона – Коновалова (гепатолентикулярная дегенерация, гепатocereбральная дистрофия) — редкое наследственное мультисистемное заболевание, проявляющееся различными неврологическими, печеночными, психиатрическими, костно-мышечными нарушениями вследствие чрезмерного отложения меди в органах и тканях [1, 2].

Частота встречаемости болезни Вильсона – Коновалова в мире варьирует от 1 на 30 тыс. до 1 на 100 тыс. Патогенный вариант с.3207C>A гена ATP7B в гетерозиготном состоянии — наиболее частая причина гепатолентикулярной дегенерации в Российской Федерации, частота заболеваемости составляет 1 на 17 740 населения [3, 4].

В результате исследования в сфере оказания медицинской помощи и лекарственного обеспечения пациентов в России в 2014–2015 гг. было зарегистрировано всего 572–602 пациента с диагнозом болезни

Вильсона – Коновалова, что составило 0,39–0,41 на 100 тыс. населения. Из них дети составляют 16,9%, что говорит о низкой частоте встречаемости случаев этой нозологии в практике врача-педиатра [5].

Генетический дефект при болезни Вильсона – Коновалова приводит к нарушению транспортировки меди. В результате уменьшается секреция меди в желчь, что вызывает перегрузку медью и, как следствие, ее накопление в печени. Нарушение переноса также препятствует включению меди в медьсодержащий белок церулоплазмин, что ведет к снижению его сывороточного уровня [6].

Изменения в печени приводят к формированию фиброза, в конечном итоге к циррозу. Медь диффундирует из печени в кровь, а затем в другие ткани. Это приводит главным образом к деструктивным поражениям головного мозга, но также поражаются почки, репродуктивные органы — и развивается гемолитическая анемия. Некоторое количество меди оседает по краю

роговицы и радужной оболочки, вызывая появление колец Кайзера – Флейшера [7].

Данное заболевание может дебютировать неспецифическими симптомами, бессимптомным повышением трансаминаз и ультразвуковыми изменениями печени у ребенка любого возраста [8, 9]. Болезнь Вильсона – Коновалова является прогрессирующим заболеванием, и при отсутствии своевременно начатой терапии пациенты умирают от осложнений цирроза печени и/или (реже) от прогрессирующей неврологической симптоматики. При эффективности хелатной терапии или успешном проведении трансплантации печени прогноз заболевания благоприятный [10].

Сложность диагностического поиска заключается в полиморфизме клинической картины, длительном латентном течении, дебюте в разном возрасте.

Представленный клинический случай актуален для врачей-педиатров, неврологов, гастроэнтерологов всех звеньев здравоохранения.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Пациентка Ф., 13 лет (15.01.2010), в марте 2023 г. поступила на плановую госпитализацию с жалобами на тошноту, слабость, головную боль, боль в голеностопных суставах с предварительным диагнозом: «Хронический гепатит неуточненный, минимальной активности, постоянность по поводу болезни Вильсона – Коновалова».

Из анамнеза жизни известно, что ребенок родился от второй (первая — медицинский аборт) беременности, которая протекала на фоне токсикоза и анемии на протяжении всего срока, первых срочных родов. Масса тела при рождении составляла 3450 г, длина тела — 53 см, оценка по шкале APGAR — 9/9 баллов. Девочка росла и развивалась соответственно возрасту. При опросе была выявлена отягощенная наследственность по заболеваниям гепатобилиарной системы в семье:

хронический холецистит у папы, бабушка по папиной линии умерла в результате заболевания печени неизвестного генеза.

Из анамнеза заболевания известно, что с возраста 6 лет девочку беспокоили поперхивания во время еды, ощущение инородного тела, родители отмечали неприятный запах из ротовой полости. Спустя год при амбулаторном обследовании гастроэнтерологом по месту жительства поставлен диагноз: «Гастроэзофагеальный рефлюкс 1–2 ст.». В лечении были назначены антациды и ингибиторы протонной помпы в возрастных дозировках на 14 дней, на фоне проводимой терапии наблюдалась положительная динамика, жалобы купировались.

В течение 3 лет жалобы периодически возвращались, но за медицинской помощью родители не обращались, приступы боли купировались ранее назначенными препаратами.

В декабре 2020 г. в связи с обострением болевого синдрома вновь обратились амбулаторно к гастроэнтерологу. Была проведена фиброэзофагогастродуоденоскопия (ФЭГДС) с биопсией, по результатам которой выявлен распространенный гипертрофический гастродуоденит, *Helicobacter pylori* — положительно (*Hp+*). В лечении были назначены амоксициллин 1500 мг/сут, 10 дней, кларитромицин 250 мг/сут, 10 дней, омепразол 20 мг в день, 14 дней, далее курс антацидов — алюминия фосфат 16 г 3 раза/сут, 14 дней. После проведенного лечения отмечалась положительная динамика.

Через 3 мес, в марте 2021 г. девочка была госпитализирована в стационар педиатрического профиля с выраженным болевым синдромом в области эпигастрия, диспепсическим синдромом. При обследовании были выявлены гепатомегалия, наличие цитолитического и холестатического синдромов. Был выставлен предварительный диагноз: «Гепатит неуточненный минимальной активности. Хронический гипертрофический гастродуоденит, *Hp+*, обострение». На стационарном этапе лечения

Elena S. Zastelo¹, Elvira N. Fedulova¹, Anastasiya N. Gabrikevich¹, Tatiana V. Skochilova¹, Anatoly I. Khavkin²

¹ Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

² Research and Clinical Institute for Children, Moscow, Russian Federation

Wilson's Disease. Onset and Complex Diagnosis: Clinical Case

Background. The low prevalence of Wilson's disease, diversity of clinical signs, long latent course, inheritance features make it difficult to diagnose and require multidisciplinary approach from doctors. **Clinical case description.** This article describes a clinical case of Wilson's disease, rare hereditary multisystem disease, diagnosed in patient F., 13 years old. The disease onset was at the age of 6 masked by gastroesophageal reflux disease. Hepatomegaly, cytolysis, and cholestasis were diagnosed 4 years later, thus diagnosis of hepatitis of unknown origin was established requiring further specification. The decrease of free copper level in serum was revealed at the age of 12, penicillamine test was positive. Molecular genetic testing was performed and the pathogenic variant c.3207C>A (heterozygous state) in the ATP7B gene was revealed. We have measured 4 points via the Leipzig score for Wilson's disease (Leipzig, 2001): serum ceruloplasmin <20 mg/dL — 1 point, increase in urinary copper excretion of more than 5 times at penicillamine test — 2 points, pathogenic variant c.3207C>A (heterozygous state) in the gene ATP7B — 1 point. This score corresponds to the diagnosis of Wilson's disease. The use of chelation and hepatoprotective therapy has led to positive dynamics. Thus, the disease can debut with nonspecific, asymptomatic increases in transaminases and ultrasound changes in liver at any age. Wilson's disease is progressive disease and in the absence of timely initiated therapy, patients die due to complications of cirrhosis and/or (less often) progressive neurological symptoms. The prognosis can be favorable with effective chelation therapy or liver transplantation. **Conclusion.** The described clinical case demonstrates the variability of clinical signs in children with Wilson's disease that complicates the diagnostic search and early diagnosis.

Keywords: Wilson's disease, hepatolenticular degeneration, children

For citation: Zastelo Elena S., Fedulova Elvira N., Gabrikevich Anastasiya N., Skochilova Tatiana V., Khavkin Anatoly I. Wilson's Disease. Onset and Complex Diagnosis: Clinical Case. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2024;23(6):483–488. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i6.2834>

пациентка получала холеретик (урсодезоксихолевая кислота 500 мг/сут, длительно), ингибитор протонной помпы (омепразол 20 мг в день, 14 дней), антибиотики (амоксиклав 1500 мг/сут, 10 дней, кларитромицин 250 мг/сут, 10 дней), в результате проведенной терапии клинические симптомы купировались, лабораторные показатели крови нормализовались.

Спустя полтора года, в ноябре 2022 в связи с обострением болевого синдрома и ростом показателей цитолиза и холестаза девочка была экстренно госпитализирована в областную больницу, педиатрическое отделение. При лабораторном обследовании были выявлены синдром цитолиза с увеличением аланинаминотрансферазы (АЛТ) до 201 Ед/л, аспартатаминотрансферазы (АСТ) — до 84 Ед/л, гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ) — до 63 Ед/л, синдром холестаза с увеличением показателей щелочной фосфатазы до 1080 Ед/л, билирубина — до 23 мкмоль/л. Стоит отметить, что уровень церулоплазмينا (26 мг/дл) на данном этапе был в пределах нормы (норма выше 22 мг/дл), сывороточная концентрация меди находилась на нижней границе нормы (медь — 12,1 мкмоль/л при норме 11,0–24,0 мкмоль/л), но проба с пеницилламином оказалась положительной — суточная моча на медь до приема пеницилламина — 124 мкг/сут (норма 3–45 мкг/сут), после приема показатель увеличился до 356 мкг/сут. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости выявлено диффузное повышение эхогенности паренхимы печени. Была проведена дифференциальная диагностика с аутоиммунным, вирусными гепатитами, маркеры данных гепатитов обнаружены не были.

В связи с выявленным нарушением обмена меди девочка была проконсультирована офтальмологом. Специфический признак — кольца Кайзера – Флейшера — офтальмологом не диагностирован. Согласно диагностической оценочной шкале болезни Вильсона – Коновалова (Scoring system developed at the 8th International Meeting on Wilson's disease, Leipzig, 2001) на данном этапе течения болезни пациентка набрала 3 балла, что означает: диагноз «болезнь Вильсона – Коновалова» вероятен, но требуется дальнейшее дообследование. По результатам консультативного заключения врача-генетика проведено генетическое исследование, и был обнаружен патогенный вариант с.3207C>A гена *ATP7B* в гетерозиготном состоянии, болезнь Вильсона – Коновалова вероятна.

На фоне гепатотропной терапии (урсодезоксихолевая кислота, адеметионин) наблюдалась положительная динамика: было отмечено снижение показателей цитолиза и холестаза. Девочка была выписана с заключительным диагнозом: «Хронический гепатит минимальной биохимической активности. Настороженность в плане болезни Вильсона – Коновалова» с улучшением на амбулаторное лечение с постоянным приемом урсодезоксихолевой кислоты в дозе 500 мг/сут.

Но через 2 мес, в январе 2023 г. вновь последовало обострение заболевания — появились жалобы на тошноту, боли в животе. В биохимическом анализе вновь отмечался рост показателей цитолиза, холестаза. Амбулаторно гастроэнтерологом была увеличена доза урсодезоксихолевой кислоты до 750 мг/сут, назначены антациды, ингибиторы протонной помпы, ферменты.

Для уточнения диагноза и причины отсутствия положительной динамики от амбулаторного лечения была госпитализирована в Институт педиатрии ПИМУ.

Физикальная диагностика

На момент поступления девочка предъявляла жалобы на боли в животе, слабость, тошноту. Состояние ребенка оценивалось как средней степени тяжести. Положение активное. Кожные покровы чистые, слегка суховаты над сгибаемыми поверхностями суставов. Подкожно-жировой слой развит достаточно. Лимфатические узлы при пальпации не увеличены. При оценке состояния костно-суставной системы выявлены признаки дисплазии соединительной ткани (легко гнутся суставы). Видимые слизистые оболочки чистые, обычного цвета. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные. Границы сердца не расширены. Живот мягкий, безболезненный. Симптомы раздражения брюшины отрицательные. Печень +2 см на вдохе, край мягкий, безболезненный, не спаян с кожей. Размеры печени по Курлову составили 12 × 10 × 8 см. Селезенка не пальпировалась. Стул регулярный, оформленный, мочеиспускание свободное.

Предварительный диагноз

Гастродуоденит клинически; распространенный гипертрофический гастродуоденит Нр+; хронический гепатит неуточненный, минимальной активности.

Динамика и исходы

В биохимическом анализе крови отмечался рост активности показателей цитолиза: АЛТ — до 427,6 Ед/л, АСТ — до 271,1 Ед/л, ГГТ — до 72,2 Ед/л, лактатдегидрогеназа — до 661,6 Ед/л, общий билирубин увеличен — до 23 мкмоль/л; наблюдалось снижение уровня церулоплазмينا — до 19 мг/дл, уровень меди соответствовал нижней границе нормы — 12,8 мкмоль/л. Проба с пеницилламином положительная (суточная моча на медь 16.03.2023 — 534 мкг/сут, 27.03.2023 — 966 мкг/сут).

Методом непрямой эластометрии определена жесткость печени, которая составила 5,1 КПа, что соответствует степени фиброза F0 (по METAVIR), уровень стеатоза печени CAP 256 dB/m, что соответствует степени стеатоза S1. При УЗИ органов брюшной полости выявлены диффузные изменения печени, признаки гепатоза, перегиб желчного пузыря. При доплерометрии обнаружены изменения кровотока в венах печени и селезенки. По данным магнитно-резонансной томографии органов брюшной полости также выявлены диффузные изменения печени. ФЭГДС с биопсией позволили определить гастрит антрального отдела и тела желудка нодулярный, без признаков атрофии слизистой оболочки, признаков варикозного расширения вен пищевода обнаружено не было.

При офтальмоскопии выявлена миопия слабой степени обоих глаз, кольца Кайзера – Флейшера не выявлено. Неврологом выставлен диагноз: «Церебрастенический синдром, цефалгия напряжения».

Учитывая результаты проведенного обследования, согласно диагностической оценочной шкале болезни Вильсона – Коновалова (Лейпциг, 2001) каждому критерию были присвоены баллы: церулоплазмин сыворотки крови < 20 мг/дл — 1 балл, увеличение экскреции меди с мочой более 5 норм при пробе с пеницилламином (966 мкг/сут) — 2 балла, молекулярно-генетический анализ — патогенный вариант с.3207C>A гена *ATP7B* в гетерозиготном состоянии — 1 балл. В результате пациентка

Ф. набрала 4 балла, что соответствует диагнозу «болезнь Вильсона – Коновалова».

Таким образом, выставлен заключительный диагноз: «Гепатocereбральная дистрофия (болезнь Вильсона – Коновалова, патогенный вариант с.3207C>A гена *ATP7B* в гетерозиготном состоянии), абдоминальная форма, хронический гепатит, биохимическая активность высокой степени, ПН 0, FO по METAVIR, S1 (по данным непрямой эластометрии печени). Хронический гастродуоденит, стихание обострения. Церебрастенический синдром. Цефалгия напряжения. Миопия слабой степени обоих глаз».

Было проведено лечение, которое включало в себя режимные мероприятия, щадящую диету и медикаментозные препараты. С гепатопротективной целью были назначены урсодезоксихолевая кислота 500 мг/сут, адеметионин 400 мг парентерально. С целью уменьшения резорбции меди из пищи и устранения ее избытка из тканей назначена хелатная терапия пеницилламином в дозе 250 мг 2 раза/сут, цинка сульфат 124 мг 1 таблетка 1 раз/сут внутрь. С антигипоксической и антиоксидантной целью назначены колекальциферол 1000 МЕ, токоферол внутрь, витамин В₆, меглюмина натрия сукцинат 250,0 парентерально. Для улучшения переваривания пищи назначен панкреатин 30 000 ЕД/сут, а с целью улучшения перистальтики и уменьшения абдоминальной боли — тримебутин 100 мг 3 раза/сут внутрь.

На фоне проводимой терапии наблюдалась положительная динамика, самочувствие пациентки улучшилось, жалобы купировались, наблюдалось снижение показателя цитолиза, холестаза.

Прогноз

Прогностический индекс данного клинического случая 3, что соответствует благоприятному прогнозу.

Временная шкала

Хронология развития болезни Вильсона – Коновалова у пациентки Ф., 13 лет, представлена на рисунке.

ОБСУЖДЕНИЕ

Болезнь Вильсона – Коновалова (гепатолентикулярная дегенерация, гепатocereбральная дистрофия) —

редкое наследственное мультисистемное заболевание, проявляющееся различными неврологическими, печеночными, психиатрическими, костно-мышечными нарушениями вследствие чрезмерного отложения меди в органах и тканях [1, 2].

Болезнь Вильсона – Коновалова относится к группе орфанных заболеваний, встречается с частотой от 1 на 30 тыс. до 1 на 100 тыс. населения [3].

Заболевание имеет генетическую природу, вызвано мутацией в гене АТФазного медьтранспортирующего бета-полипептида (*ATP7B*), картированном на 13-й хромосоме. В результате генетического дефекта нарушаются транспортировка и перенос меди. Уменьшается ее секреция в желчь, что приводит к накоплению в печени. Нарушение переноса препятствует включению меди в медьсодержащий белок церулоплазмин, что ведет к снижению его сывороточного уровня. Избыток меди сначала накапливается в печени, а затем попадает в кровь и другие органы и ткани [6, 11].

По данным ряда авторов, заболевание дебютирует неспецифическими клиническими симптомами, бессимптомным повышением трансаминаз и ультразвуковыми изменениями печени [8, 9]. В описанном нами клиническом случае подтверждаются особенности течения клинической картины болезни Вильсона – Коновалова. Избыточное содержание меди в тканях усиливает в них окислительный стресс, повреждая их, манифестирует различными клиническими проявлениями. А именно характерны синдромы цитолиза и холестаза с развитием печеночной недостаточности, появление колец Кайзера – Флейшера в роговице глаз, которые являются патогномоничным признаком [12].

Клинические проявления болезни Вильсона – Коновалова могут дебютировать неврологической симптоматикой, такой как дистония, тремор, дизартрия, дисфагия, акинетико-ригидный синдром, поведенческие изменения, депрессия, тревога, психоз, неуспеваемость в школе [13].

Клинический полиморфизм представлен в различных классификациях заболевания. В настоящее время принято использовать классификацию болезни Вильсона – Коновалова по преобладающим симптомам, предложенную в 1983 г. J. Walsh: бессимптомная, печеночная,

Рисунок. Пациентка Ф., 13 лет. Хронология развития болезни Вильсона – Коновалова и прогноз
Figure. Patient F., 13 years old. Wilson's disease timeline and prognosis



Примечание. ГЭРБ — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; *Hp* — *Helicobacter pylori*.

Note. GERD (ГЭРБ) — gastroesophageal reflux disease; *Hp* — *Helicobacter pylori*.

церебральная, смешанная формы [14]. На территории Российской Федерации принято применять классификацию Н.В. Коновалова (1960), которая включает в себя 5 форм гепатоцеребральной дистрофии [15]. В данной классификации учитываются вовлечение в патологический процесс печени, центральной нервной системы и характер экстрапирамидной симптоматики.

В работе Е. Azizi и соавт. описаны поражения почек в виде аминокислотурии, нефролитиаза, а в статье D.N. Golding и соавт. — изменения со стороны костной системы в виде преждевременного остеопороза, артрита [16, 17].

Для подтверждения диагноза проводится молекулярно-генетическое исследование с целью выявления мутации в гене *ATP7B*. Но не всегда удается выявить патогенный вариант. Тогда для подтверждения диагноза используется диагностическая оценочная шкала болезни Вильсона – Коновалова (Лейпциг, 2001) [18].

Болезнь Вильсона – Коновалова является прогрессирующим заболеванием, неблагоприятный прогноз следует ожидать при отсутствии своевременно начатой терапии или в случае самостоятельной отмены назначенных препаратов. Как правило, пациенты умирают от осложнений цирроза печени и прогрессирующей неврологической симптоматики. С целью оценки прогноза был разработан прогностический индекс, согласно которому оценка свыше 11 баллов связана с высокой вероятностью летального исхода при отсутствии экстренной трансплантации печени [19].

В терапии болезни Вильсона – Коновалова используется консервативное и хирургическое лечение. Консервативная терапия включает в себя диетотерапию с ограничением продуктов, богатых медью, и воду, очищенную от меди. Также не рекомендуется использовать медьсодержащую посуду для приготовления и хранения пищи [20, 21]. С патогенетической целью назначают пеницилламин, обладающий хелатной активностью. Данный препарат транспортирует медь из печени и других органов, тем самым увеличивая ее мочевую экскрецию, а также индуцирует синтез металлотионинов [22, 23].

При острой печеночной недостаточности, неэффективности консервативной терапии с развитием декомпенсированного цирроза печени, при прогрессирующих и необратимых неврологических нарушениях показано проведение трансплантации печени [21, 24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У врачей-педиатров, гастроэнтерологов должна быть настороженность по поводу болезни Вильсона – Коновалова, так как дебютировать заболевание может совершенно неспецифическим, бессимптомным повышением трансаминаз и ультразвуковыми изменениями печени у ребенка любого возраста. Болезнь Вильсона – Коновалова является прогрессирующим заболеванием, и при отсутствии своевременно начатой терапии пациенты умирают от осложнений цирроза печени и/или (реже) от прогрессирующей неврологической симптоматики. При эффективности хелатной терапии или успешном проведении трансплантации печени прогноз заболевания благоприятный.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От матери пациента получено письменное информированное добровольное согласие на использование

полученной информации в исследовательских целях и публикациях (дата подписания: 28.03.2023).

INFORMED CONSENT

Patient's mother has signed written voluntary informed consent to use received data for research purposes and publications (signed on 28.03.2023).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not declared.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Not specified.

ВКЛАД АВТОРОВ

Е.С. Застело — консультация больного в условиях ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, подготовка материалов статьи и методическое сопровождение.

Э.Н. Федулова — подготовка материалов статьи и методическое сопровождение, методическая и экспертная помощь в ходе исследования.

А.Н. Габрикевич — работа с медицинской документацией, сбор данных анамнеза, получение письменного информированного добровольного согласия, участие в подготовке материалов статьи.

Т.В. Скочилова — методическая и экспертная помощь в ходе исследования.

А.И. Хавкин — методическая и экспертная помощь в ходе исследования.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Elena S. Zastelo — clinical consultation in "Privolzhsky Research Medical University" of the Ministry of Health of Russian Federation, preparation of manuscript materials and methodological support.

Elvira N. Fedulova — preparation of manuscript materials and methodological support, methodological and expert guidance during the research.

Anastasiya N. Gabrikevich — medical documentation processing, prospective follow-up, obtaining written informed voluntary consent, preparation of manuscript materials.

Tatiana V. Skochilova — methodological and expert guidance during the research.

Anatoly I. Khavkin — methodological and expert guidance during the research.

ORCID

Е.С. Застело

<https://orcid.org/0000-0003-1488-1809>

Э.Н. Федулова

<https://orcid.org/0000-0002-1774-0692>

Т.В. Скочилова

<https://orcid.org/0009-0004-4768-139X>

А.И. Хавкин

<https://orcid.org/0000-0001-7308-7280>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Нарушения обмена меди (болезнь Вильсона – Коновалова): клинические рекомендации / Союз педиатров России, Ассоциация медицинских генетиков. — Минздрав России; 2021. — 55 с. [Narusneniya obmena medi (bolezni' Vil'sona – Konovalova): Clinical guidelines. Union of Pediatricians of Russia, Association of Medical Geneticists. Ministry of Health of Russian Federation; 2021. 55 p. (In Russ).] Доступно по: https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/proekty-klinicheskikh-rekomendatsiy/%D0%91%D0%BE%D0%BB%D0%B5%D0%B7%D0%B%D1%8C%20%D0%92%D0%B8%D0%BB%D1%8C%D1%81%D0%BE%D0%BD%D0%B0%20%20_01.06.2021.pdf. Ссылка активна на 28.11.2024.
2. Wilson disease. In: Orphanet: Official website. Available online: <https://www.orpha.net/en/disease/detail/905?search=Disorder-of-copper-metabolism&mode=name>. Accessed on November 28, 2023).
3. Атлас редких болезней / под ред. А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой. — 2-е изд., испр. и доп. — М.: ПедиатрЪ; 2016 — 420 с. [Atlas redkikh boleznei. Baranov AA, Namazova-Baranova LS, eds. 2nd edn., rev. and add. Moscow: PEDIATR; 2016. 420 p. (In Russ).]
4. Баязутдинова Г.М., Шагина О.А., Поляков А.В. Мутация с.3207C>A гена ATP7B — наиболее частая причина гепатолентикулярной дегенерации в России: частота и причина распространения // Медицинская генетика. — 2018. — Т. 17. — № 4. — С. 25–30. — doi: <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2018.04.25-30> [Baiazutdinova GM, Shchagina OA, Poliakov AV. The study of common mutation p.H1069Q in ATP7B gene in Russian WD-patients. *Medical Genetics*. 2018;17(4):25–30. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2018.04.25-30>]
5. Красильникова Е.Ю., Соколов А.А. Анализ ситуации в сфере оказания медицинской помощи и лекарственного обеспечения пациентов, страдающих редкими заболеваниями, в период 2013–2015 годов // Проблемы стандартизации в здравоохранении. — 2016. — № 3-4. — С. 42–51. [Krasil'nikova EYu, Sokolov AA. Analiz situatsii v sfere okazaniya meditsinskoi pomoshchi i lekarstvennogo obespecheniya patsientov, stradayushchikh redkimi zabolevaniyami, v period 2013–2015 godov. *Health Care Standardization Problems*. 2016;(3-4):42–51. (In Russ).]
6. Самодова О.В., Смирнова Г.П., Кригер Е.А. Болезнь Вильсона – Коновалова в практике педиатра: клинические наблюдения с разными вариантами течения и исхода // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2023. — Т. 33. — № 1. — С. 77–83. — doi: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-1-77-83> [Samodova OV, Smirnova GP, Krieger EA. Wilson – Konovalov Disease: Clinical Cases with Different Manifestations and Outcomes. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2023;33(1):77–83. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-1-77-83>]
7. Комарова А.Д., Потапов А.С., Савостьянов К.В. и др. Сложности диагностики болезни Вильсона у детей раннего возраста // Вопросы детской диетологии. — 2024. — Т. 22. — № 2. — С. 13–21. — doi: <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2024-2-13-21> [Komarova AD, Potapov AS, Savostyanov KV, et al. Challenges in the diagnosis of Wilson's disease in young children. *Voprosy detskoi dietologii = Pediatric Nutrition*. 2024;22(2):13–21. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2024-2-13-21>]
8. Гернер Е.А., Назаров В.Д., Федорова Т.Ф. и др. Клинико-лабораторная и молекулярно-генетическая диагностика болезни Вильсона-Коновалова // Российский неврологический журнал. — 2019. — Т. 24. — № 3. — С. 10–18. — doi: <https://doi.org/10.30629/2658-7947-2019-24-3-10-18> [Gerner EA, Nazarov VD, Fedorova TF, et al. Clinical, laboratory and molecular genetic diagnosis of Wilson – Konovalov disease. *Russian Neurological Journal*. 2019;24(3):10–18. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.30629/2658-7947-2019-24-3-10-18>]
9. Ивлева С.А., Дворяковская Г.М., Четкина Т.С. и др. Диагностика фиброза печени у детей с болезнью Вильсона // Российский педиатрический журнал. — 2014. — Т. 17. — № 3. — С. 9–16. [Ivleva SA, Dvoryakovskaya GM, Chetkina TS, et al. Detection of stages of liver fibrosis in children with Wilson's disease. *Russian Pediatric Journal*. 2014;17(3):9–16. (In Russ).]
10. Рейзис А.Р. Болезнь Вильсона – Коновалова у детей // Доктор.Ру. — 2020. — Т. 19. — № 10. — С. 52–56. — doi: <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2020-19-10-52-56> [Reizis AR. Wilson – Konovalov disease in children. *Doctor.Ru*. 2020;19(10):52–56. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2020-19-10-52-56>]
11. Gerosa C, Fanni D, Congiu T, et al. Liver pathology in Wilson's disease: From copper overload to cirrhosis. *J Inorg Biochem*. 2019;193:106–111. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2019.01.008>
12. Murillo O, Luqui DM, Gazquez C, et al. Long-term metabolic correction of Wilson's disease in a murine model by gene therapy. *J Hepatol*. 2016;64(2):419–426. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.09.014>
13. Lucena-Valera A, Perez-Palacios D, Muñoz-Hernandez R, et al. Wilson's disease: Revisiting an old friend. *World J Hepatol*. 2021;13(6):634. doi: <https://doi.org/10.4254/wjgh.v13.i6.634>
14. Hermann W. Classification and differential diagnosis of Wilson's disease. *Ann Transl Med*. 2019;7(Suppl 2):S63. doi: <https://doi.org/10.21037/atm.2019.02.07>
15. Коновалов Н.В. Гепатолентикулярная дистрофия. — М.; 1960. — 556 с. [Konovalov NV. *Gepatolentikulyarnaya distrofiya*. Moscow; 1960. 556 p. (In Russ).]
16. Azizi E, Eshel G, Aladjem M. Hypercalciuria and nephrolithiasis as a presenting sign in Wilson disease. *Eur J Pediatr*. 1989;148(6):548–549. doi: <https://doi.org/10.1007/BF00441555>
17. Golding DN, Walshe JM. Arthropathy of Wilson's disease. Study of clinical and radiological features in 32 patients. *Ann Rheum Dis*. 1977;36(2):99–111. doi: <https://doi.org/10.1136/ard.36.2.99>
18. Ferenci P, Caca K, Loudianos G, et al. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. *Liver Int*. 2003;23(3):139–142. doi: <https://doi.org/10.1034/j.1600-0676.2003.00824.x>
19. Nazer H, Ede RJ, Mowat AP, Williams R. Wilson's disease: clinical presentation and use of prognostic index. *Gut*. 1986;27(11):1377–1381. doi: <https://doi.org/10.1136/gut.27.11.1377>
20. Saroli Palumbo C, Schilsky ML. Clinical practice guidelines in Wilson disease. *Ann Transl Med*. 2019;7(Suppl 2):S65. doi: <https://doi.org/10.21037/atm.2018.12.53>
21. Socha P, Janczyk W, Dhawan A, et al. Wilson's Disease in Children: A Position Paper by the Hepatology Committee of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;66(2):334–344. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001787>
22. Czlonkowska A, Gajda J, Rodo M, et al. Effects of long-term treatment in Wilson's disease with D-penicillamine and zinc sulphate. *J Neurol*. 1996;243(3):269–273. doi: <https://doi.org/10.1007/bf00868525>
23. Weiss KH, Thurik F, Gotthardt DN, et al. Efficacy and safety of oral chelators in treatment of patients with Wilson disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(8):1028–1035.e1–e2. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.03.012>
24. Ahmad A, Torrazza-Perez E, Schilsky ML. Liver transplantation for Wilson disease. *Handb Clin Neurol*. 2017;142:193–204. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63625-6.00016-1>

В.П. Гаврилюк¹, О.В. Лукин², Д.А. Северинов¹, О.В. Падалкина¹¹ Курский государственный медицинский университет, Курск, Российская Федерация² Курская областная детская клиническая больница, Курск, Российская Федерация

Перфорация мочевого пузыря и сигмовидной кишки авторучкой у ребенка: клинический случай

Контактная информация:

Северинов Дмитрий Андреевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры детской хирургии и педиатрии Института непрерывного образования ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России

Адрес: 305041, Курск, ул. К. Маркса, д. 3, e-mail: dmitry.severinov.93@mail.ru

Статья поступила: 30.07.2024, принята к печати: 16.12.2024

Обоснование. За последние десятилетия частота обнаружения инородных тел в мочеполовой системе у детей значительно увеличилась. При этом сроки обращения пациентов за помощью, как правило, поздние, что, в свою очередь, приводит к развитию жизнеугрожающих осложнений (перфорации, кровотечению, перитониту). **Описание клинического случая.** В приемное отделение областной детской клинической больницы доставлена девочка в возрасте 7 лет в сопровождении матери с жалобами на боли в надлобковой области умеренной интенсивности, дискомфорт при мочеиспускании в течение 2 сут до обращения. На обзорной урограмме (с центрацией на мочевой пузырь) в проекции малого таза обнаружено рентгеноконтрастное инородное тело мочевого пузыря, предположительно, стержень авторучки. В экстренном порядке выполнена цистоскопия, в ходе которой в полости мочевого пузыря визуализирована шариковая авторучка, стержень которой фиксирован в слизистой оболочке мочевого пузыря у его шейки, а тупой конец, предположительно, перфорировал его заднюю стенку. Попытка удаления инородного тела трансуретрально была невозможна ввиду его значительных размеров и плотной фиксации в тканях мочевого пузыря. По результатам врачебного консилиума было принято решение о проведении нижнесрединной лапаротомии для адекватной оценки повреждений полых органов малого таза и удаления инородного тела больших размеров. В малом тазу обнаружен инфильтрат (прячь большого сальника, сигмовидная кишка, фиксированные к мочевому пузырю), при разделении которого инородное тело удалено. Обнаруженные перфорации задней стенки мочевого пузыря и сигмовидной кишки ушиты викриловыми швами (два и три ряда соответственно). После оперативного лечения с мамой ребенка и девочкой проведена беседа о причинах введения инородного тела в мочевой пузырь. Девочка сообщила о его самостоятельном введении через уретру, в чем побоялась признаться матери. Для оценки психологического портрета ребенка и семьи в целом проведена консультация клинического психолога. Факторы, которые могли спровоцировать ребенка на подобный шаг, не выявлены. Девочка выписана после восстановления самостоятельного стула и диуреза. Катамнез 3 года — девочка растет и развивается по возрасту. **Заключение.** Внутрипросветные методы обследования в диагностике инородных тел мочевыводящих путей играют важную роль, делая возможным быстрый переход от диагностической манипуляции к оперативному вмешательству. Однако в случае инородных тел нижних мочевыводящих путей больших размеров в качестве исключительного подхода к лечению целесообразно открытое хирургическое вмешательство при участии междисциплинарной бригады.

Ключевые слова: дети, перфорация, мочевой пузырь, сигмовидная кишка, инородное тело, авторучка

Для цитирования: Гаврилюк В.П., Лукин О.В., Северинов Д.А., Падалкина О.В. Перфорация мочевого пузыря и сигмовидной кишки авторучкой у ребенка: клинический случай. Вопросы современной педиатрии. 2024;23(6):489–494. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i6.2831>

ОБОСНОВАНИЕ

Случаи первичного инородного тела нижних мочевыводящих путей в последнее десятилетие регистрируются все чаще [1]. Инородные тела урогенитального тракта обнаруживают в связи с травмой мочевого пузыря (например, костными фрагментами или отломками ранящих предметов), самостоятельным или насильственным введением разного рода предметов в уретру [2], инструментальными вмешательствами и операциями на уретре и мочевом пузыре, редко — в результате миграции инородных тел из соседних органов (например, пищеварительной системы) [3]. У психически здоровых лиц самой распространенной причиной самостоятельного введения инородного тела является сексуальная стимуляция [4, 5]. У детей основным мотивом

введения инородного тела в нижние мочевые пути являются игра и любопытство в познании особенностей строения своего тела [1, 5].

Наличие инородного тела в нижних мочевых путях может длительное время (до 3–5 сут) клинически не проявляться [6], что обусловлено характеристиками вводимых предметов (их формой, размером, количеством) [4]. Однако пациенты, вне зависимости от возраста, неохотно или не в полном объеме сообщают информацию о случившемся, опасаясь смущения и осуждений [1]. Также нередко дети пытаются самостоятельно извлечь инородное тело [2], что, как правило, является причиной дальнейшей его миграции [4] и развития осложнений (рецидивирующей инфекции мочевыводящих путей, нарушений оттока мочи) [2, 5], вплоть до перфорации

органов малого таза (мочевого пузыря, прямой или сигмовидной кишок, внутренних половых органов у девочек) с последующим развитием перитонита [6].

А. Fotovat и соавт. [7] выделяют три наиболее частые причины ошибочной диагностики самостоятельно введенных в уретру инородных тел: редкость данной ситуации (особенно в практике детского хирурга), неопределенность истории заболевания из-за нежелания пациентов предоставить полную информацию и невозможность обнаружения рентгенонегативных объектов при простой (рутинной) рентгенографии, доступной большинству лечебных учреждений в urgentном порядке.

Одним из основных методов лечения детей с самостоятельно введенным в уретру инородным телом является минимально инвазивное его извлечение с применением внутрисветовых эндоскопических методик [1–3]. У детей, как и у взрослых, в таких случаях применяют лапароскопический, трансуретральный или трансвезикальный доступ [7, 8]. В некоторых случаях может потребоваться конверсия оперативного вмешательства (со вскрытием стенки мочевого пузыря) [8].

Т. Kuang и соавт. советуют придерживаться следующего порядка выполнения манипуляций: попытка прямого извлечения инородного тела под визуальным контролем (при расположении инородного тела в передней части мочеиспускательного канала), осуществление трансуретрального доступа путем уретероцистоскопии, затем — пневмовезикоскопии, в случаях неэффективности эндоскопических методов — открытое хирургическое вмешательство [5, 9, 10].

Травматизация нескольких полых органов (например, мочевого пузыря вместе с сигмовидной или прямой кишкой) требует участия в операции нескольких профильных специалистов для восстановления дефектов и принятия тактических решений (одномоментный анастомоз или временная стома) [11, 12].

Ниже представлено описание опыта лечения ребенка с инородным телом мочевого пузыря, осложненным перфорацией как пузыря, так и стенки сигмовидной кишки.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Девочка в возрасте 7 лет в сопровождении матери доставлена бригадой скорой медицинской помощи в приемное отделение областной детской клинической больницы с жалобами на боли в нижних отделах живота (преимущественно в надлобковой области), дискомфорт при мочеиспускании.

Анамнез болезни. Со слов матери, описанные жалобы начали беспокоить ребенка за 2 дня до обращения. В связи с сохранением боли обратились за помощью. Факт травмы мать и девочка отрицают.

Анамнез жизни. Ребенок единственный в семье, общительная. Посещала детский сад, на момент обращения посещает 1-й класс средней общеобразовательной школы. После школы находится под присмотром бабушки до прихода родителей. С родителями и родственниками в контакте, конфликты в семье мать ребенка не отмечает. Социальные условия проживания нормальные. Психические заболевания у членов семьи отсутствуют.

Физикальная диагностика

Общее состояние ребенка на момент обращения средней степени тяжести по причине выраженного болевого синдрома. Живот визуально правильной формы, обычной величины, мягкий, доступен пальпации во всех отделах. При выполнении глубокой пальпации — болезненный над лоном. Наружные половые органы сформированы правильно по женскому типу, отмечались выраженный отек и гиперемия слизистой оболочки вокруг наружного отверстия уретры и преддверия влагалища. Патологического отделяемого из уретры и влагалища не отмечалось.

Vasily P. Gavriluk¹, Oleg V. Lukin², Dmitry A. Severinov¹, Olga V. Padalkina¹

¹ Kursk State Medical University, Kursk, Russian Federation

² Kursk Regional Children's Clinical Hospital, Kursk, Russian Federation

Bladder and Sigmoid Colon Perforation with a Ball Pen in a Child: Clinical Case

Background. The incidence of foreign bodies in urogenital system has increased significantly among children over the past decades. However, patients' admission for help is usually late, that leads to life-threatening complications (perforation, bleeding, peritonitis).

Clinical case description. A girl, 7 years old, was taken to the admission ward of the Regional children's clinical hospital with her mother. Complaints included moderate pain in suprapubic region, discomfort during urination for 2 days before admission. Survey urogram of lower pelvis (centered on the bladder) has revealed radiopaque foreign body in the bladder, presumably ball pen refill. Emergency cystoscopy was performed. Ball pen was visualized in the bladder cavity, its refill was fixed in the bladder mucosa near its neck, whereas, blunt end, presumably, has perforated its posterior wall. Removal of the foreign body transuretrally was not possible due to its large size and tight fixation in the bladder tissues. It was decided on case conference to perform lower midline laparotomy for adequate evaluation of lower pelvis hollow organs damage and removal of large foreign body. Infiltrate was found in the pelvis (part of greater omentum and sigmoid colon fixed to the bladder), during its separation the foreign body was removed. All detected perforations of the bladder posterior wall and sigmoid colon were sutured with vicryl sutures (two and three rows, respectively). After the surgery, we gave a talk to mother and girl about the reasons for inserting a foreign body into the bladder. The girl reported that she did it on her own, put it through urethra, but she was afraid to admit to her mother. Clinical psychologist was consulted to evaluate psychological portrait of the child and the family. No factors that could provoke a child to act like this have been identified. The girl was discharged after restoring independent stool and diuresis. Follow-up for 3 years: the girl grows and develops by age. **Conclusion.** Intraluminal examination methods in the diagnosis of foreign bodies of the urinary tract play the crucial role. They allow us to quickly move from diagnostic procedure to surgical intervention. However, open surgery with interdisciplinary team is advisable as exceptional approach to treatment in case of large foreign bodies of lower urinary tract.

Keywords: children, perforation, bladder, sigmoid colon, foreign body, ball pen

For citation: Gavriluk Vassili P., Lukin Oleg V., Severinov Dmitry A., Padalkina Olga V. Bladder and Sigmoid Colon Perforation with a Ball Pen in a Child: Clinical Case. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2024;23(6):489–494. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i6.2831>

Лабораторные и инструментальные исследования при поступлении

В условиях приемного покоя выполнены клинический анализ крови (выявлен незначительный лейкоцитоз — $9,7 \times 10^9/\text{л}$; норма до $6,5 \times 10^9/\text{л}$) и мочи (выявлены микрогематурия, лейкоцитурия, бактериурия). По данным ультразвукового исследования почек, органов брюшной полости (изменений не выявлено) и малого таза в просвете мочевого пузыря обнаружено инородное тело длиной около 12 см, толщиной до 0,5 см (ручка? карандаш?), стенки мочевого пузыря утолщены, кровоток перифокально органа усилен. Учитывая полученные данные, ребенку проведена обзорная урография (с центрацией на мочевой пузырь), на которой в проекции малого таза обнаружено рентгеноконтрастное инородное тело (визуально — наконечник от шариковой авторучки) (рис. 1).

Предварительный диагноз

Инородное тело (ручка? карандаш?) мочевого пузыря. Острый цистит.

Динамика и исходы

Ребенок госпитализирован в хирургическое отделение. Проведен консилиум для определения дальнейшей тактики лечения. Мать была проинформирована о полученных результатах обследования, объяснить наличие инородного тела в области мочевого пузыря ребенка не смогла (была удивлена и шокирована этим обстоятельством, с ее слов, «ребенок этого сделать не мог»). В связи с отсутствием информации о длительности нахождения инородного тела в мочевом пузыре, наличием патологических изменений в клиническом анализе мочи, высоким риском перфорации стенки мочевого пузыря крупным инородным телом коллегиально принято решение о проведении уретероцистоскопии для определения дальнейшей тактики.

При уретероцистоскопии протяженность уретры ребенка до 3 см, цистоскоп 14 Ch прошел беспрепятственно. Размеры мочевого пузыря (объем до 200 мл) соответствуют возрасту. Обнаружена выраженная гиперемия слизистой оболочки мочевого пузыря, в месте контакта с цистоскопом образовывались геморрагии. Устья мочеточников расположены типично, на фоне отечной и гиперемированной слизистой оболочки. На задней стенке мочевого пузыря обнаружены сгустки крови. По задневерхней стенке мочевого пузыря левее от срединной линии обнаружено перфоративное отверстие (диаметром около 1 см), окруженное инфильтрированным валиком слизистой оболочки с налетом фибрина. Через данное отверстие в полость мочевого пузыря выступала шариковая авторучка, пишущий конец которой упирался в нижнюю стенку мочевого пузыря. При попытке удаления (тракция эндопетлей) инородного тела последнее плотно фиксировано в воспаленных тканях органа за счет своих размеров. Интраоперационно приглашен врач-гинеколог для осмотра наружных половых органов девочки (ввиду неясного пути проникновения инородного тела). При осмотре данных за повреждение наружных половых органов не выявлено.

Учитывая значительное повреждение стенки мочевого пузыря, невозможность извлечения инородного тела эндоскопическим способом, высокий риск травматизации мочевыводящих путей и проникновения авторучки в брюшную полость, решено прекратить дальнейшее исследование и выполнить нижнесрединную лапаротомию. В результате в области малого таза обнаружен рыхлый инфильтрат, состоящий из пряди большого сальника и сигмовидной кишки, фиксированных к задней

Рис. 1. Обзорная урограмма пациентки (возраст 7 лет), госпитализированной с болью в нижних отделах живота
Fig. 1. Survey urogram of a patient (7 years old) hospitalized with lower abdominal pain



Примечание. Визуализируется рентгеноконтрастное инородное тело в проекции малого таза (наконечник от шариковой ручки).
Источник: Северинов Д.А., 2021.

Note. Radiopaque foreign body is visualized in pelvic projection (ball pen refill).

Source: Severinov D.A., 2021.

стенке мочевого пузыря. При разделении инфильтрата по задневерхней стенке мочевого пузыря определяется округлое перфоративное отверстие до 1,0 см в диаметре с наложениями фибрина, из которого выступает часть инородного тела (пластиковый корпус шариковой авторучки) (рис. 2). Прядь большого сальника хрящевидной плотности, оформлена в плотный канал (длиной до 2 см, диаметром до 1 см), направленный к изгибу сигмовидной кишки, где фиксирована по ее противобрыжеечному краю наложениями фибрина.

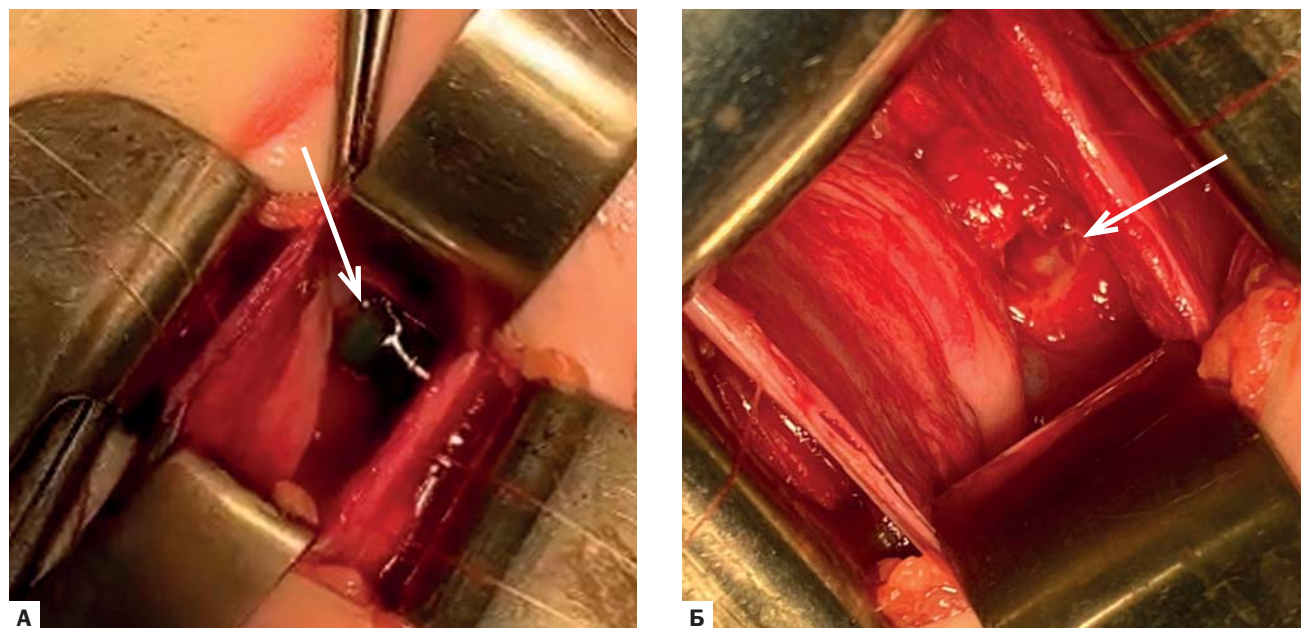
После отделения сальника от кишки обнаружено перфоративное отверстие с неровными краями диаметром 1,5 см, в котором определяется часть пластиковой авторучки с заглушкой-колпачком (рис. 3). Инородное тело удалено.

В связи с выраженными изменениями кишечной стенки в области перфорации выполнено щадящее иссечение ее краев в пределах здоровых тканей. После чего наложены швы (три ряда, Викрил 3/0). Перфоративное отверстие мочевого пузыря ушито двурядным кисетным швом (Викрил 3/0). Установлен мочевой катетер Фолея для отведения мочи и инстилляций растворами антисептиков. Лапаротомная рана послойно ушита наглухо. Выполнен туалет раны, наложена асептическая повязка.

После оперативного вмешательства выставлен диагноз: «Инородное тело брюшной полости (шариковая авторучка) с перфорацией мочевого пузыря, сигмовидной кишки. Инфильтрат малого таза. Оментит. Посттравматический цистит».

Рис. 2. Лапаротомия у девочки в возрасте 7 лет с инородным телом в нижних мочевыводящих путях

Fig. 2. Laparotomy in 7-yers-old girl with foreign body in the lower urinary tract



Примечание. А — инородное тело (указано стрелкой) между задней стенкой мочевого пузыря и сигмовидной кишкой; Б — перфоративное отверстие сигмовидной кишки после удаления инородного тела.

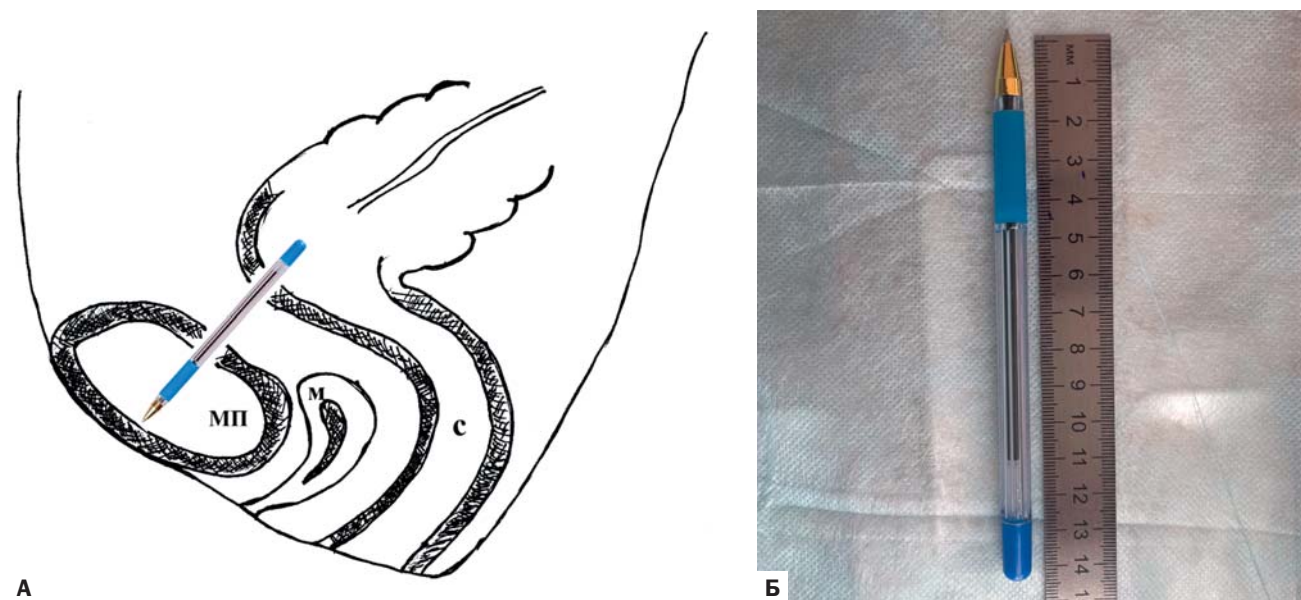
Источник: Северинов Д.А., 2021.

Note. А — foreign body (shown with arrow) between posterior bladder wall and sigmoid colon; Б — perforation of sigmoid colon after foreign body removal.

Source: Severinov D.A., 2021.

Рис. 3. Инородное тело малого таза больших размеров, извлеченное у девочки (возраст 7 лет)

Fig. 3. Large pelvic foreign body removed from a girl (7 years old)



Примечание. А — схема расположения инородного тела в брюшной полости и малом тазу (МП — мочевой пузырь, М — матка, С — сигмовидная кишка); Б — вид удаленного инородного тела — шариковая авторучка.

Источник: Северинов Д.А., 2021.

Note. А — schematic layout of the foreign body in abdominal cavity and pelvis (B — bladder, M — womb, S — sigmoid colon); Б — appearance of removed foreign body — ball pen.

Source: Severinov D.A., 2021.

Ребенок был переведен в отделение анестезиологии и реанимации, энтеральная нагрузка начата на 3-й сут. Послеоперационный период протекал без осложнений. С целью обеспечения гемостаза полость мочевого пузыря ежедневно трехкратно промывалась раствором ами-

нокапроновой кислоты в течение 5 сут. На 5-й день после операции в связи с отсутствием кровяных сгустков в промывных водах и появлением самостоятельного стула девочка переведена в хирургическое отделение. Мочевой катетер извлечен на 12-е сут после операции.

От консультации ребенка психиатром мать ребенка отказалась. Дала согласие только на консультацию психолога. Также после оперативного лечения с мамой ребенка и девочкой проведена беседа о причинах попадания инородного тела в мочевой пузырь. Девочка сообщила о его самостоятельном введении через уретру за 3 дня до обращения, в чем побоялась признаться матери. Клинический психолог не отметил изменений в семье, которые могли бы спровоцировать ребенка на подобный шаг.

Ребенок выписан в удовлетворительном состоянии для амбулаторного наблюдения по месту жительства (включая органы опеки) на 14-е сут после операции. Стул и мочеиспускание самостоятельные.

Через 3 мес после оперативного вмешательства выполнена плановая цистоскопия. По задней стенке мочевого пузыря отмечается пролабирование слизистой оболочки в зоне предшествовавшей перфорации, в целом слизистая оболочка без видимых изменений, выброс из обоих мочеточников не нарушен, устья не деформированы. Жалоб со стороны матери и ребенка на расстройства мочеиспускания и нарушение акта дефекации нет.

ОБСУЖДЕНИЕ

Как известно, дети составляют особую группу населения, которая во многом зависит от родителей, и зачастую скрывают от старших свои проступки и различные факты из своей жизни [5]. Как и в описанном случае, девочка не сообщила маме о попытках «самопознания» вплоть до оперативного лечения. Вместе с тем, болевой синдром в проекции нижних отделов живота, половых органов или анального отверстия позволяет заподозрить не только органическую патологию, но и наличие инородного тела. При этом потенциальным инородным телом, введенным через естественные отверстия, может являться длинный тонкий предмет, такой как карандаш, ручка, фрагменты игрушек (то, с чем играют дети). Поэтому всегда следует учитывать возможность самостоятельного введения ребенком инородного тела в уретру [11].

Выбор способа извлечения инородных тел из нижних мочевыводящих путей во многом зависит от их размера, формы, материала инородного тела, возможности фрагментации длинных и объемных предметов, наличия острых концов, а также от места локализации [12, 13]. Отечественные [3] и зарубежные детские хирурги [6] при локализации инородного тела в просвете уретры и/или в полости мочевого пузыря считают оптимальным трансуретральный доступ при отсутствии травмы близлежащих органов. Так, A. Jain и соавт. показали, что инородные тела, локализованные ниже мочеполовой диафрагмы, могут быть удалены эндоскопически, тогда как для удаления инородных тел, расположенных выше, необходима комбинация эндоскопических манипуляций с открытыми техниками хирургического вмешательства [14]. В некоторых случаях допустима фрагментация инородного тела в полости мочевого пузыря с целью снижения риска травматизации мочеиспускательного канала и проведения оперативного лечения исключительно внутрипросветным доступом [15]. По нашему мнению, внедрение инородного тела в брюшную полость с повреждением органов малого таза требует сочетания открытых методов, а также применения современных способов визуализации (например, рентгено- или везикоскопии).

В современной урологической практике для извлечения инородных тел из мочевыводящих путей у детей широко используются щадящие малоинвазивные технологии. Однако в нашем случае использование лапароскопического доступа было ограничено из-за неясности анамнеза и выявленного сочетанного повреждения внутренних

органов в результате проникновения инородного тела в брюшную полость. Небольшие размеры полости малого таза и близкое расположение органов малого таза у детей затрудняют манипуляции подобного рода у пациентов детского возраста в urgentных ситуациях. Кроме того, в нашем случае открытое хирургическое удаление было необходимо из-за относительно крупных размеров инородного тела, его вклинения и плотной фиксации в поврежденной стенке мочевого пузыря. Дальнейшие манипуляции с применением малоинвазивного доступа в описанной ситуации могли привести к еще большей травматизации тканей. Исходя из этого, хирургам/урологам следует соблюдать крайнюю осторожность при выполнении таких процедур эндоскопическим способом, чтобы избежать ятрогенной травмы, вызванной непреднамеренной миграцией острых инородных тел в пределах уретрального тракта.

Необходимо отметить, что подробный сбор анамнеза является ключевым моментом для выбора диагностических и терапевтических методов. Так, у нашей пациентки по причине половозрастных особенностей не удалось в полном объеме собрать анамнез заболевания (девочка утаивала факт введения инородного тела в уретру), что создало определенные трудности в диагностике. Но выполненный объем исследований (клинический минимум и инструментальные методы) позволил выявить инородное тело мочевого пузыря и выбрать оптимальную тактику дальнейших действий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенный клинический пример доказывает, что инородные тела нижних мочевыводящих путей могут вызвать затруднения в диагностике из-за неоднозначного или неполного анамнеза, отсутствия специфических клинических признаков. Также не все инородные тела возможно выявить с помощью ультразвуковых или рентгенологических методов исследования, как это описано в приведенном случае. В связи с этим минимально инвазивная эндоскопия считается методом первой линии для достоверной диагностики и последующего удаления инородных тел (в зависимости от размеров и структуры, материалов корпуса) из нижних мочевых путей. Однако возможности эндоскопии в качестве единственного метода лечения могут быть ограниченными (например, из-за формы и размеров инородного тела или же по причине перфорации расположенных рядом органов). В таких случаях обоснованным является открытое оперативное вмешательство, которое позволит оценить степень изменения поврежденных органов и выполнить коррекцию дефектов травмированных тканей.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От законного представителя пациента (матери) получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая, результатов обследования и лечения ребенка с использованием фотографий пациента в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания: 03.04.2021).

INFORMED CONSENT

Patient's legal representative (mother) has signed written voluntary informed consent on publication of clinical case description, diagnosis and treatment results, and patient's photos in medical journal, on-line version included (signed on 03.04.2021).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not declared.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Not specified.

ВКЛАД АВТОРОВ

В.П. Гаврилюк — редактирование рукописи.

О.В. Лукин — обзор научных публикаций по теме статьи, анализ и обработка данных.

Д.А. Северинов — сбор данных, обзор научных публикаций по теме статьи, проведение анализа данных, написание текста рукописи.

О.В. Падалкина — обзор научных публикаций по теме статьи, анализ и обработка данных.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Vassili P. Gavriilyuk — manuscript editing.

Oleg V. Lukin — review of scientific publications on the manuscript topic, data analysis and processing.

Dmitry A. Severinov — data collection, review of scientific publications on the manuscript topic, data analysis, manuscript writing.

Olga V. Padalkina — review of scientific publications on the manuscript topic, data analysis and processing.

ORCID

В.П. Гаврилюк

<https://orcid.org/0000-0003-4792-1862>

О.В. Лукин

<https://orcid.org/0009-0004-9136-1625>

Д.А. Северинов

<https://orcid.org/0000-0003-4460-1353>

О.В. Падалкина

<https://orcid.org/0009-0004-1959-2306>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. He Y, Zhang W, Sun N, et al. Experience of pediatric urogenital tract inserted objects: 10-year single-center study. *J Pediatr Urol.* 2019;15(5):554.e1–554.e8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2019.05.038>
2. Rodríguez D, Thirumavalavan N, Pan S, et al. Epidemiology of genitourinary foreign bodies in the united states emergency room setting and its association with mental health disorders. *Int J Impot Res.* 2020;32(4):426–433. doi: <https://doi.org/10.1038/s41443-019-0194-z>
3. Каганцов И.М., Сизонов В.В., Щедров Д.Н. и др. Инородные тела мочевыводящих путей у детей: мультицентровое исследование // *Экспериментальная и клиническая урология.* — 2021. — Т. 3. — № 14. — С. 175–180. — doi: <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-3-175-180> [Kagantsov IM, Sizonov VV, Shchedrov DN, et al. Foreign bodies of the urinary tract in children: a multicenter study. *Experimental and clinical urology.* 2021;3(14):175–180. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-3-175-180>]
4. Kinjo T, Oka T, Imanaka T, et al. Vesical Perforation Caused by a Foreign Body: A Case Report — A Clinical Review of 41 Cases in Japan. *Hinyokika Kiyo.* 2018;64(4):169–173. doi: https://doi.org/10.14989/ActaUrolJap_64_4_169
5. Kuang T, Cai W, Qian W, Lin X. Foreign bodies in children's lower urinary tract: a case series and literature review. *Front Pediatr.* 2023;10:1095993. doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2022.1095993>
6. Pandher M, Oparanozie A, Song A, et al. Characterization of genital injuries secondary to foreign bodies from 2011 to 2020. *Investig Clin Urol.* 2023;64(1):66–73. doi: <https://doi.org/10.4111/icu.20220316>
7. Fotovat A, Yavari S, Ayati M, et al. A case report of a self-inserted foreign body in the urethra/bladder causing urinary calculus formation, and a review of the literature. *Heliyon.* 2023;9(3):e14038. doi: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e14038>
8. Исаков М.Н., Михайликов Т.Г., Ярцев П.А. Сравнение оперативных методов лечения при повреждении мочевого пузыря // *Экспериментальная и клиническая урология.* — 2020. — Т. 13. — № 5. — С. 86–90. — doi: <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2020-13-5-86-90> [Isakov MN, Mikhailikov TG, Yartsev PA. Comparison of surgical treatment of bladder rupture. *Experimental and Clinical Urology.* 2020;13(5):86–90. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2020-13-5-86-90>]
9. Odoemene CA, Onuh CA. Foreign bodies in the urinary bladder case-series. *J West Afr Coll Surg.* 2017; 7(3):124–136.
10. Гаврилюк В.П., Северинов Д.А., Костин С.В. и др. Сочетанная травма внебрюшинной части прямой кишки и мочевого пузыря у ребенка // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* — 2024. — № 8. — С. 101–107. — doi: <https://doi.org/10.17116/hirurgia2024081101> [Gavriilyuk VP, Severinov DA, Kostin SV, et al. Severe combined injury of the rectum and bladder in a child. *Pirogov Russian Journal of Surgery.* 2024;(8):101–107. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17116/hirurgia2024081101>]
11. Kiyasu Y, Kano N. Huge rectovesical fistula due to long-term retention of a rectal foreign body: a case report and review of the literature. *Int J Surg Case Rep.* 2017;31:163–166. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2017.01.039>
12. Шанава Г.Ш., Мосоян М.С., Грабский А.М., Арзуманян К.Г. Особенности извлечения инородных тел из нижних мочевыводящих путей // *Урологические ведомости.* — 2021. — Т. 11. — № 3. — С. 213–218. — doi: <https://doi.org/10.17816/uroved72148> [Shanava GSh, Mosoyan MS, Grabsky AM, Arzumanyan KG. Features of the extraction of foreign bodies from the lower urinary tract. *Urology reports.* 2021;11(3):213–218. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17816/uroved72148>]
13. Barnard J, Overholt T, Hajiran A, et al. Traumatic bladder ruptures: a ten-year review at a level 1 trauma center. *Adv Urol.* 2019;1:2614586. doi: <https://doi.org/10.1155/2019/2614586>
14. Phillips B, Holzmer S, Turco L, et al. Trauma to the bladder and ureter: a review of diagnosis, management, and prognosis. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2017;43(6):763–773. doi: <https://doi.org/10.1007/s00068-017-0817-3>
15. Jain A, Gupta M, Sadasukhi TC, et al. Foreign body (kidney beans) in urinary bladder: An unusual report. *Ann Med Surg (Lond).* 2018;32:22–25. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2018.06.009>

Ю.С. Богомолова, Г.В. Санталова

Самарский государственный медицинский университет, Самара, Российская Федерация

Поздняя диагностика системной склеродермии с сосудистыми осложнениями: клинический случай

Контактная информация:

Богомолова Юлия Сергеевна, ассистент кафедры факультетской педиатрии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

Адрес: 443099, Самара, ул. Чапаевская, д. 89, тел.: +7 (996) 623-57-94, e-mail: Julikvor26@bk.ru

Статья поступила: 03.06.2024, принята к печати: 16.12.2024

Обоснование. Своевременная диагностика системной склеродермии (ССД) позволяет добиться снижения риска развития осложнений заболевания и инвалидизации пациентов. Однако установление правильного диагноза затрудняет разнообразие клинических форм и вариантов заболевания. **Описание клинического случая.** ССД у мальчика в возрасте до 5 лет расценивалась как врожденная гемиятрофия кожи, по поводу которой ребенок наблюдался у дерматолога, лечение без эффекта. После установления диагноза ССД в 5-летнем возрасте проводилась терапия метотрексатом и преднизолоном. В возрасте 10 лет появились и в дальнейшем прогрессировали подногтевые язвы и признаки остеолита дистальных фаланг пальцев. По этому поводу амбулаторно ребенку проводили лечение онихомикоза без эффекта. Ребенок госпитализирован в стационар. В течение 21 сут проводилась вазотропная терапия (пентоксифиллин, нифедипин, алпростадил) с положительным эффектом (отмечено уменьшение площади и глубины подногтевых язв). **Заключение.** Поздняя диагностика ССД стала причиной развития сосудистых нарушений, а неверная интерпретация клинических признаков этих осложнений привела к их прогрессированию. Вазотропная терапия позволила добиться положительного эффекта.

Ключевые слова: дети, склеродермия, синдром Рейно, алпростадил, клинический случай

Для цитирования: Богомолова Ю.С., Санталова Г.В. Поздняя диагностика системной склеродермии с сосудистыми осложнениями: клинический случай. Вопросы современной педиатрии. 2024;23(6):495–502.

doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i6.2823>

ОБОСНОВАНИЕ

Системная склеродермия (ССД) — мультисистемное аутоиммунное ревматическое заболевание, характеризующееся повреждением микрососудистого русла и избыточным отложением коллагена в коже и других органах, таких как опорно-двигательный аппарат, легкие, почки и желудочно-кишечный тракт [1]. Этиология заболевания неизвестна, вместе с тем, обсуждается патогенетическая роль генов, ассоциированных с контролем воспаления [2], а также факторов окружающей среды (кремнеземная пыль, лекарства) [3]. Последние,

активируя метилирование сайтов CpG в промоторной области гена *FLI1* (кодирует фактор, ингибирующий транскрипцию гена коллагена) в фибробластах, вызывают увеличение продукции коллагена [4]. Кроме того, обнаружена связь метилирования сайтов CpG в промоторной области гена *NOS3* (кодирует эндотелиальную синтазу азота 3-го типа), что ведет к снижению продукции оксида азота (NO) у пациентов с системным склерозом [5]. Также описана связь с развитием ССД вируса герпеса 8-го типа [6] и цитомегаловируса [7].

Julia S. Bogomolova, Galina V. Santalova

Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

Late Diagnosis of Systemic Scleroderma with Vascular Events: Clinical Case

Background. Timely diagnosis of systemic scleroderma (SS) can reduce the risk of complications and disability in patients. However, correct diagnosis is complicated by the diversity of disease clinical forms and variants. **Clinical case description.** SS in a boy under 5 years old was considered as congenital skin hemiatrophy, thus he was observed by dermatologist (treatment without effect). Methotrexate and prednisolone therapy was administered at the age of 5 years after diagnosing the SS. Subungual ulcers and distal phalanges osteolysis appeared and further progressed at the age of 10 years. In this regard the child was treated for onychomycosis outpatiently, however with no effect. Later the child was hospitalized. Vasotropic therapy (pentoxifylline, nifedipine, alprostadil) was carried out for 21 days with positive effect: decrease in the area and depth of subungual ulcers. **Conclusion.** Late diagnosis of SS has led to vascular events whereas incorrect interpretation of clinical signs led to their progression. Vasotropic therapy has achieved positive effect.

Keywords: children, scleroderma, Raynaud's syndrome, alprostadil, clinical case

For citation: Bogomolova Julia S., Galina Santalova V. Late Diagnosis of Systemic Scleroderma with Vascular Events: Clinical Case. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2024;23(6):495–502. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i6.2823>

Трофические изменения (от небольших изъязвлений до тяжелых некрозов и гангрены пальцев) в связи с нарушением микроциркуляции развиваются у 17% больных с ССД, у половины из них — многократно [8]. При этом специфические поражения кожи и васкулопатия (синдром Рейно, язвочки и рубчики на пальцах конечностей) оказывают значимое негативное влияние на качество жизни пациентов [8]. Патогенетической основой синдрома Рейно и других сосудистых осложнений ССД (легочной артериальной гипертензии, интерстициального поражения легких) является эндотелиальная дисфункция, характеризующаяся нарушением баланса между вазоконстрикцией и вазодилатацией с доминированием первой и сопровождающаяся хронической ишемией тканей [9, 10]. В частности, при синдроме Рейно происходит снижение концентрации в периферической крови вазодилатирующих медиаторов, как, например, NO [11], и, напротив, увеличение концентрации вазоконстрикторного медиатора эндотелина 1 [12]. При снижении концентрации NO усиливается агрегация тромбоцитов, а эндотелиальные клетки становятся более чувствительными к окислительному повреждению [13].

Установление правильного диагноза ССД затрудняет разнообразие клинических форм и вариантов заболевания [14]. Как следствие, от первых симптомов болезни до ее диагностики проходит в среднем 11–13 мес, а в 20% — более 2 лет [15]. В результате у 70% больных изначально выставляется неверный диагноз, чаще всего (в 44% случаев) — атопический дерматит [15].

Интервью 84 ревматологов и 40 дерматологов из разных стран (Великобритания, Франция, Германия, Италия, Испания, США) показало, что, как правило, пациенты со склеродермией обращаются за консультацией к докторам спустя год после появления клинических признаков заболевания. После возникновения дигитальных язв и одышки пациенты обращались раньше, в среднем через 3–9 мес. Позднее обращение за медицинской помощью пациенты объясняли тем, что считали жалобы несерьезными [16].

О серьезных ошибках диагностики сосудистых осложнений ССД сообщалось и в нескольких клинических наблюдениях. Так, опубликовано описание пациентки, у которой диагноз ССД был установлен лишь через 15 лет после дебюта на этапе тотальных, необратимых поражений [17]. Также описан случай ССД у девочки в возрасте 10 лет, которая первично наблюдалась у дерматолога с диагнозом «атопический дерматит» в течение одного года. Только после присоединения суставного синдрома, а также изъязвления кожи в области мелких суставов пациентке была рекомендована консультация ревматолога [18].

Лечение ССД определяется органами поражениями, что отражено в рекомендациях EULAR (The European Alliance of Associations for Rheumatology, 2017) [19]. Считается, что начало терапии ССД до развития системных поражений с использованием метотрексата или микофенолата мофетила в сочетании с сосудистой терапией предотвращает прогрессирование заболевания, а также снижает риск поражения внутренних органов [20]. И это «окно возможностей» в среднем составляет около 5 лет при лимитированной форме и 2 лет — при диффузной форме заболевания [21]. При развитии синдрома Рейно рекомендовано использовать блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и рецептора ангиотензина II, а также дезагреганты и ангиопротекторы [19]. Своевременное начало терапии синдрома Рейно, а также других сосудистых осложнений позволяет избежать трофических

осложнений в виде подногтевых язв, а также склеродермического почечного криза, развития легочной артериальной гипертензии [22].

Ниже представлено описание случая системной склеродермии с развернутой клиникой синдрома Рейно, выполненное с целью привлечь внимание участковых педиатров и ревматологов амбулаторного приема на типичные симптомы заболевания. Необходимость этого продиктована важностью ранней диагностики и, как следствие, начала лечения для снижения риска прогрессирования болезни и развития осложнений.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Мальчик, возраст 10 лет, госпитализирован в ревматологическое отделение областной больницы с жалобами на длительно незаживающие язвочки на коже дистальных фаланг 2-го и 3-го пальцев левой руки, а также 1-го пальца левой стопы. Кроме того, беспокоило ограничение движений в левом лучезапястном суставе.

Анамнез болезни

Из медицинской документации известно, что изменения кожи в виде гиперпигментации появились в возрасте 7 мес в области левого бедра. По этому поводу мать ребенка к врачам не обращалась. В течение следующих 10 мес очаги гиперпигментации появились на туловище (левая половина живота и груди) и левой половине лица. Обратились к дерматологу, поставлен диагноз «врожденная гемииатрофия кожи», по поводу которого пациент наблюдался и лечился у дерматолога до 5-летнего возраста (лечение мазями и физиотерапия).

В связи с отсутствием эффекта ребенок был направлен в детское кардиоревматологическое отделение областной больницы, где кроме гиперпигментации и атрофии подкожной клетчатки левой стопы, левой половины туловища, левой половины лица, в области передней поверхности грудной клетки, асимметрии рта, атрофии мышц ног, левой руки была выявлена контрактура левого лучезапястного сустава и 2-го пальца левой кисти.

Поставлен диагноз: «Системная склеродермия, распространенная, гемиформа в стадии атрофии и склероза с поражением кожи, суставов».

Из выписного эпикриза известно, что в результате лабораторно-инструментального обследования (общий и биохимический анализы крови, анализ мочи, суточная протеинурия, эхокардиография (ЭхоКГ), ультразвуковое исследование (УЗИ) почек и надпочечников, компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки) отклонений от возрастной нормы не обнаружено. В стационаре проводили лечение метотрексатом (7,5 мг 1 раз в неделю подкожно), метилпреднизолоном (4 мг по 1 табл. утром), дипиридамолом (0,25 мг 1/4 табл. 3 раза в сутки). Выписан в удовлетворительном состоянии и с рекомендациями к приему метотрексата 7,5 мг в неделю длительно, а также метилпреднизолона по 4 мг утром в течение 1 мес.

Со слов матери, на фоне терапии заболевание прогрессировало, появились новые очаги гиперпигментации с атрофией кожи в области тыльной поверхности левой стопы. Из беседы с родителями известно, что через 5 мес после постановки диагноза ССД присвоен статус «ребенок-инвалид» сроком до 18 лет. Из выписного эпикриза установлено, что через 6 мес повторно прошел стационарное лечение в областном стационаре. Выписан с рекомендациями продолжить прием метилпреднизолона в дозе 4 мг/сут длительно и введение метотрексата по 7,5 мг подкожно. Со слов матери, рекомендации

соблюдали, но положительного эффекта от лечения она не отмечала.

Из медицинской документации известно, что еще через 6 мес ребенок был обследован в федеральном медицинском исследовательском центре. Вышеуказанный диагноз был подтвержден.

Проведена денситометрия — минеральная плотность костной ткани в норме.

По данным УЗИ брюшной полости — вторичные изменения поджелудочной железы.

При КТ плечевых суставов выявлено обызвествление хрящевых структур слева.

Заключение после фиброгастродуоденоскопии: «Антральный очаговый гастрит с признаками вторичных изменений поджелудочной железы, бульбит».

УЗИ почек и ЭхоКГ — без патологии.

Лечение оставлено прежним, метотрексат назначен перорально в дозе 7,5 мг 1 раз в неделю, фолиевая кислота 1 мг ежедневно, кроме дня введения метотрексата. Выписан в удовлетворительном состоянии, без динамики по заболеванию. Рекомендован прием метотрексата 7,5 мг перорально 1 раз в неделю, фолиевая кислота 1 мг ежедневно, кроме дня введения метотрексата, метилпреднизолон 4 мг по 1 табл. утром длительно. Со слов мамы, терапию принимали регулярно.

Через год после этого ребенок был в очередной раз госпитализирован в областной стационар. Во время госпитализации доза метилпреднизолона была увеличена до 4 мг 2 раза в сутки в течение 1 мес с последующим снижением по 1/4 табл. 1 раз каждые 7 сут до 4 мг/сут; дозировка метотрексата оставлена прежней — 7,5 мг. Также пациент получал дезагрегантную терапию (дипиридамол) и физиолечение (фонофорез с гидрокортизоном и электрофорез с гиалуронидазой).

При выписке клиника заболевания без существенных изменений. Рекомендована повторная госпитализация через год. Со слов матери, в связи с пандемией COVID-19 госпитализация не состоялась, ребенок периодически наблюдался у ревматолога амбулаторно в течение 2,5 лет с последней госпитализации. Коррекция терапии не проводилась, пациент продолжал получать метотрек-

сат 7,5 мг, метилпреднизолон 4 мг утром, курсами дезагрегантную терапию (дипиридамол). После появления подногтевых язв в возрасте 10 лет обратились к ревматологу по месту жительства, было проведено лечение онихомикоза противогрибковыми средствами, без эффекта.

Анамнез жизни

Ребенок рожден от первой беременности, первых родов. Масса тела при рождении — 3603 г, длина тела — 54 см. Рос и развивался соответственно возрасту и полу. Вакцинация согласно календарю до 5 лет, далее медицинский отвод от вакцинации.

Наследственный анамнез

Ревматическая патология у родственников первой линии родства не выявлена. У бабушки по маминой линии — остеоартрит.

Физикальная диагностика

При госпитализации в возрасте 10 лет физическое развитие ребенка мезосоматическое, соответствует возрасту.

Status localis: гиперпигментация и атрофия подкожной клетчатки левой стопы, левой половины туловища, левой половины лица, в области передней поверхности грудной клетки, асимметрия рта, атрофия мышц ног, левой руки, контрактура левого лучезапястного сустава и второго пальца левой кисти, подногтевые язвочки на коже 2-го пальца левой кисти, 1-го пальца левой стопы, деформация ногтевой пластины 2-го пальца левой кисти, 1-го и 2-го пальцев левой стопы (рис. 1).

Лимфоузлы не увеличены. Частота дыхательных движений — 18/мин. Носовое дыхание сохранено. В легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипы не выслушиваются. Форма грудной клетки — цилиндрическая. Частота сердечных сокращений — 82 уд./мин, пульс ритмичный, мягкий, границы сердца не изменены, тоны сердца ясные. Органы пищеварения: язык влажный, живот правильной конфигурации, активно участвует в акте дыхания, мягкий, безболезненный, печень, селезенка не пальпируются. Стул регулярный, без пато-

Рис. 1. Кисти и левая стопа пациента с системной склеродермией, возраст 10 лет, при поступлении

Fig. 1. Hands and left foot of a patient with systemic scleroderma, 10 years old, at admission



Примечание. А — подногтевая язвочка на 2-й фаланге левой кисти, деформация дистальных и проксимальных межфаланговых суставов 2-го и 3-го пальцев левой кисти, лизис дистальной фаланги 2-го пальца; Б — кисти рук в прямой проекции; В — подногтевая язва на коже 1-го пальца левой стопы, деформация 1-го и 2-го пальцев левой стопы.
Источник: Богомолова Ю.С., Санталова Г.В., 2024.

Note. A — an ulcer on the 2nd phalanx of the left hand, deformation of the distal and proximal interphalangeal joints of 2nd and 3rd fingers of the left hand, lysis of the distal phalanx of the 2nd finger; Б — hands in direct projection; В — an ulcer on the skin of the 1st finger of the left foot, deformity of 1st and 2nd fingers of the left foot.

Source: Bogomolova J.S., Santalova G.V., 2024.

Таблица. Результаты лабораторных исследований пациента с системной склеродермией, возраст 10 лет, при поступлении в стационар

Table. Laboratory results of a patient with systemic scleroderma, 10 years old, at admission

Показатели	Результаты исследования	Референсные значения
Гемоглобин, г/л	138	120–150
Эритроциты, 10^{12} /л	4,82	4,0–5,2
Лейкоциты, 10^9 /л	4,66	4,0–5,2
Тромбоциты, 10^9 /л	282	160–380
СОЭ, мм/ч	4	2–15
АЛТ, МЕ/л	20,1	< 41
АСТ, МЕ/л	24,7	< 40
Общий билирубин, ммоль/л	8,8	3,5–21,0
Общий белок, г/л	68,5	65–80
Мочевина, ммоль/л	2,5	3,2–7,3
С-реактивный белок, мг/л	0,17	0–5
Ревматоидный фактор, Мед/мл	Не обнаружен	0–30
Ферритин, нг/мл	96,9	7–140
Антитела к ядерным антигенам, КП	0,2	< 1,0
CD3 ⁺ (Т-лимфоциты), %	62	66–76
CD3 ⁺ (Т-лимфоциты), 10^9 /л	1,24	1,40–2,00
CD20 ⁺ (В-лимфоциты), %	23	12–22
CD20 ⁺ (В-лимфоциты), 10^9 /л	0,46	0,70–1,30
CD19 ⁺ (В-лимфоциты), %	23,6	12–22
CD19 ⁺ (В-лимфоциты), 10^9 /л	0,47	0,30–0,50
CD4 ⁺ (Т-хелперы), %	44	33–41
CD4 ⁺ (Т-хелперы), 10^9 /л	0,88	1,00–1,80
CD8 ⁺ (Т-лимфоциты, ЦТК), %	19,7	27–35
CD8 ⁺ (Т-лимфоциты, ЦТК), 10^9 /л	0,39	0,60–1,90
Отношение CD4/CD8	2,3	1,1–1,4
IL-2, пг/мл	1,7	0,0–10,0
IL-6, пг/мл	5,1	0,0–10,0
IL-8, пг/мл	92,0	0,0–10,0
IL-10, пг/мл	5,5	0,0–31,0
TNF- α , пг/мл	4,1	0,0–6,0
IgG, г/л	5,37	5,2–14,1
IgA, г/л	0,65	0,50–2,22
IgM, г/л	2,67	0,52–1,90

Примечание. СОЭ — скорость оседания эритроцитов; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; КП — коэффициент позитивности; ЦТК — цитотоксические клетки; IL — интерлейкин; TNF- α — фактор некроза опухоли альфа; IgG — иммуноглобулин класса G; IgA — иммуноглобулин класса A; IgM — иммуноглобулин класса M.

Note. ESR (СОЭ) — erythrocyte sedimentation rate; ALT (АЛТ) — alanine aminotransferase; AST (АСТ) — aspartate aminotransferase; PR (КП) — positive rate; CC (ЦТК) — cytotoxic cell; IL — interleukin; TNF- α — tumour necrosis factor alpha; IgG — immunoglobulin G; IgA — immunoglobulin A; IgM — immunoglobulin M.

логических примесей, эпизоды неустойчивого стула. Мочеполовая система: мочеиспускание свободное, безболезненное. Нервно-психическое развитие: ребенок контактный, ориентирован правильно, в сознании.

Предварительный диагноз

Во время госпитализации был подтвержден ранее установленный диагноз: «Системная склеродермия, распространенная, гемиформа в стадии атрофии и склероза с поражением кожи, суставов».

Динамика и исходы

При поступлении в клиническом и биохимическом анализах крови патологии не обнаружено. Вместе с тем, отмечено снижение общего количества Т-лимфоцитов (CD3⁺), незначительное повышение доли Т-хелперов (CD4⁺) и заметное снижение доли цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8⁺), а также увеличение соотношения CD4⁺/CD8⁺. Обращает на себя внимание 9-кратное увеличение концентрации интерлейкина (IL) 8 (см. таблицу).

КТ органов грудной клетки (выполнена на 2-е сут госпитализации): лимфаденопатия подмышечных лимфоузлов.

Рентгенография кистей и стоп (выполнена впервые, на 2-е сут госпитализации): акроостеолиз ногтевой бугристости дистальной фаланги 2-го пальца левой кисти. Отмечаются деструктивные изменения головок проксимальных фаланг 2-го и 3-го пальцев левой кисти. Суставные щели дистальных и проксимальных фаланг 2-го пальца сужены, наблюдаются увеличение объема мягких тканей, костные эрозии, деформация костной ткани. Визуализируется равномерное разрежение костного вещества обеих кистей (рис. 2).

С учетом выраженности сосудистых нарушений назначена следующая терапия: метотрексат 12,5 мг подкожно 1 раз в неделю, нифедипин (5 мг по 1 табл. 3 раза в сутки), пентоксифиллин (100 мг 1 табл. 3 раза в сутки), алпростадил 20 мкг утром и вечером в течение 14 сут внутривенно капельно (инфузии в течение 2–3 ч). В 1-е и 6-е сут госпитализации больному выполнена хирургическая обработка язв с 10% раствором бетадина. В результате терапии, проводимой в стационаре в течение 21 сут, площадь подногтевых язв уменьшилась, они покрылись струпом, в конце госпитализации на 2-м пальце левой кисти струп отпал (рис. 3). По другим клиническим симптомам заболевания — без изменений.

Пациент выписан в удовлетворительном состоянии для амбулаторного наблюдения педиатром и ревматологом. Рекомендовано продолжить прием метотрексата по 12,5 мг 1 раз в неделю, фолиевой кислоты — по 1 мг ежедневно, кроме дня приема метотрексата, преднизолона — по 10 мг ежедневно, нифедипина 5 мг — по 1 табл. 3 раза в сутки под контролем артериального давления, пентоксифиллина 100 мг — по 1 табл. 3 раза в сутки.

Прогноз

Прогноз для жизни пациента благоприятный в связи с отсутствием поражения внутренних органов и медленно прогрессирующим течением ССД. Прогноз заболевания также благоприятный при регулярном наблюдении и своевременной коррекции терапии при необходимости.

Временная шкала

Развитие заболевания у пациента с системной склеродермией, его ключевые события представлены на рис. 4.

Рис. 2. Рентгенография кистей (А) и стоп (Б) в прямой проекции у пациента с системной склеродермией, возраст 10 лет
Fig. 2. X-ray of hands (A) and feet (B) in frontal view in a patient with systemic scleroderma, 10 years old

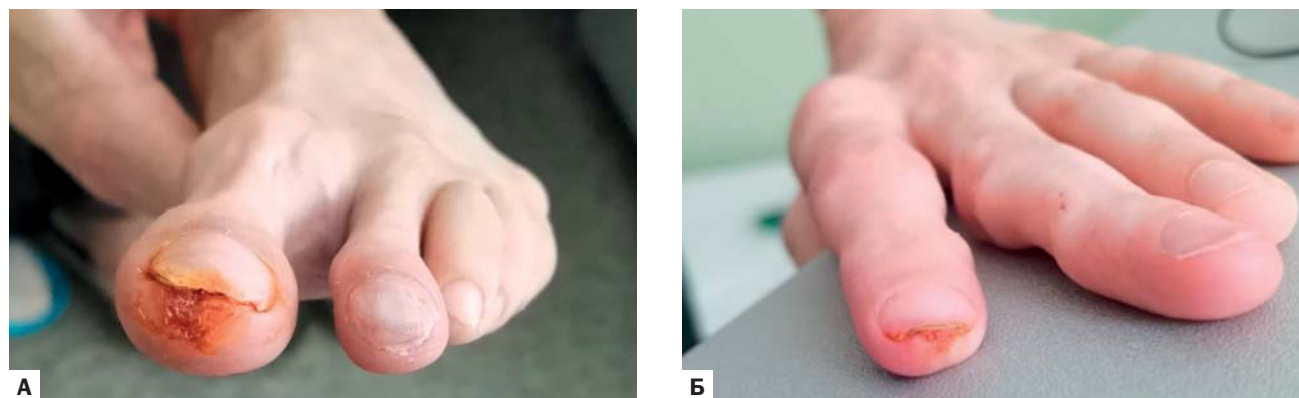


Примечание. Стрелками отмечены следующие признаки: а) акроостеоллиз ногтевой бугристости дистальной фаланги 2-го пальца левой кисти; б) деструктивные изменения головок проксимальных фаланг 2-го и 3-го пальцев левой кисти, суставные щели дистальных и проксимальных фаланг 2-го пальца сужены, увеличен объем мягких тканей; визуализируются костные эрозии, деформация костной ткани, равномерное разрежение костного вещества обеих кистей; в) деструктивные изменения дистальной фаланги 1-го пальца левой стопы.
 Источник: Богомолова Ю.С., Санталова Г.В., 2024.

Note. The arrows indicate the following signs: a) acroosteolysis of the nail tuberosity of the distal phalanx of the 2nd finger of the left hand; б) destructive changes in the heads of the proximal phalanges of 2nd and 3rd fingers of the left hand, articular slits of the distal and proximal phalanges of the 2nd finger are narrowed, the volume of soft tissues is increased; bone erosion, deformation of bone tissue, uniform discharge of bone matter are visualized of both hands; в) destructive changes in the distal phalanx of the 1st toe of the left foot.
 Source: Bogomolova J.S., Santalova G.V., 2024.

499

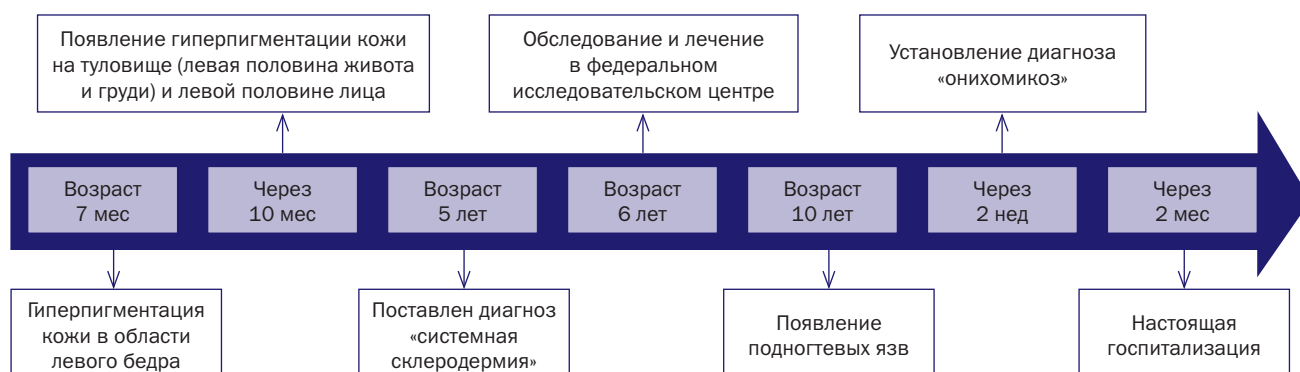
Рис. 3. Левая стопа (А) и левая кисть (Б) пациента с системной склеродермией, возраст 10 лет, после проведенного лечения в стационаре
Fig. 3. Left foot (A) and left hand (B) of a patient with systemic scleroderma, 10 years old, after hospital treatment



Примечание. На фоне терапии (21 сут) площадь и глубина подногтевых язв уменьшились.
 Источник: Богомолова Ю.С., Санталова Г.В., 2024.

Note. On the background of therapy (21 days), the area and depth of the subarticular ulcers decreased.
 Source: Bogomolova J.S., Santalova G.V., 2024.

Рис. 4. Развитие заболевания у пациента с системной склеродермией
Fig. 4. Disease progression in a patient with systemic scleroderma



ОБСУЖДЕНИЕ

Трудности диагностики

Поздняя диагностика ССД, описанная нами, обусловлена рядом факторов. Во-первых, это позднее обращение матери по поводу очагов гиперпигментации кожи, появившихся в возрасте 7 мес, что привело к задержке (на 10 мес) обращения за медицинской помощью. Во-вторых, даже после обращения к дерматологу в связи с распространением очагов гиперпигментации не проведена консультация педиатра по поводу имеющихся изменений на коже. Судить о характере течения заболевания в возрасте до 5 лет на основании имеющихся данных невозможно (нет заключений педиатра и ревматолога). Однако, на наш взгляд, дерматологом, наблюдавшим ребенка в течение 5 лет, допущена серьезная ошибка — не учтено отсутствие положительной динамики на фоне проводимой терапии по поводу поставленного им диагноза («врожденная гемиатрофия кожи»), не проведены дифференциальная диагностика, а также консультации специалистов, в частности ревматолога. По этой же причине, вероятнее всего, было пропущено поражение суставов, характерное для ССД [19]. После установления диагноза не была выполнена капилляроскопия ногтевого ложа, необходимая для оценки степени сосудистых нарушений [19]. Также ни разу до настоящей госпитализации не была выполнена показанная в случаях ССД рентгенография кистей и стоп, необходимая для оценки состояния суставов и костей на наличие деструктивных изменений фаланг, сужения суставных щелей и костных эрозий [19].

В настоящую госпитализацию был выполнен анализ клеточного звена иммунной системы, в результате чего обнаружены снижение общего количества Т-лимфоцитов (CD3⁺), незначительное повышение доли Т-хелперов (CD4⁺) и заметное снижение доли цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8⁺), а также увеличение соотношения CD4⁺/CD8⁺, что присуще аутоиммунным заболеваниям в целом [23]. Обращает на себя внимание 9-кратное увеличение концентрации провоспалительного цитокина IL-8 (см. таблицу), что также характерно для ССД [24]. Прогностическое значение такого повышения концентрации IL-8 у больных с ССД остается неизвестным. Вместе с тем, известно о положительной корреляции между пероральной дозировкой глюкокортикостероидов и концентрацией IL-8, что характерно для нашего пациента, учитывая длительный прием метилпреднизолона [25]. В некоторых исследованиях установлено, что IL-8 ассоциирован с образованием эрозий костей [26] путем стимуляции дифференцировки и активности остеокластов [27]. В этой связи, на наш взгляд, пациенту была показана повторная денситометрия, выполненная только в федеральном центре. Однако в областном стационаре в период госпитализации пациента денситометра не было.

Недостатки терапии

После установления диагноза ССД было назначено лечение (метотрексат 7,5 мг 1 раз в неделю, метилпреднизолон 4 мг по 1 табл. утром, дипиридамол 0,25 мг 1/4 табл. 3 раза в сутки), соответствующее клиническим рекомендациям [19]. Считается, что при раннем назначении препаратов базисной терапии возможно избежать развития у больных с ССД стойких деформаций опорно-двигательного аппарата, а также обезображивающих изменений кожи [28]. Однако у нашего пациента на фоне лечения заболевание продолжило прогрессировать (появились очаги склерозирования на левой стопе), что указывает на необходимость пересмотра терапии. В частности, целесообразными в таких случаях считаются отмена метотрексата и назначение микофенолата мофе-

тила либо добавление генно-инженерных биологических препаратов (абатацепта или тоцилизумаба) [19].

Смена терапии необходима для прекращения/замедления прогрессирования кожного синдрома и сосудистых осложнений ССД, а также для снижения риска возникновения органических поражений [19, 29]. Однако в областном медицинском учреждении такие изменения лечения выполнены не были по причине отсутствия соответствующих лекарственных препаратов. Эти ограничения могли быть компенсированы в федеральном медицинском исследовательском центре, в котором, кроме того, могла быть проведена и капилляроскопия ногтевого ложа. Но ничего из этого сделано не было. Лечение оставлено прежним.

По причине прогрессирования заболевания и отсутствия в областном стационаре микофенолата мофетила нами было принято решение увеличить дозировку базисного препарата метотрексата до 12,5 мг 1 раз в неделю. Пациенту была выполнена телемедицинская консультация с федеральным исследовательским центром для последующей госпитализации с целью инициации биологической терапии.

Проблема отсутствия генно-инженерных препаратов крайне актуальна для областного стационара. В этой связи ведется активная работа для получения их и поступления в распоряжение лечащих врачей. Важность обеспечения регионального стационара этими препаратами объясняется необходимостью назначения их не только при склеродермии, но также и при другом распространенном ревматическом заболевании — ювенильном идиопатическом артрите.

Для коррекции нарушений на микроциркуляторном уровне (развитие подногтевых язв, остеолит дистальных фаланг) при последней госпитализации использовали препараты с антиагрегантным, антиадгезивным и сосудорасширяющим действием: дипиридамол, пентоксифиллин и алпростадил (синтетический аналог простагландина E1) [30].

Известно, например, что алпростадил увеличивает плотность капилляров и оказывает противовоспалительный эффект — подавляет адгезию и миграцию лейкоцитов в ишемизированные ткани [31, 32]. Согласно данным рандомизированных контролируемых исследований, инфузионные простагоиды эффективны для заживления дистальных язв [33], при вазоконстрикции (синдром Рейно), для снижения периферического кровотока и коррекции реологических свойств крови у пациентов с ССД [33].

С момента обнаружения сосудистых осложнений ССД при последней госпитализации к лечению был добавлен нифедипин, рекомендованный EULAR [19]. Метаанализ восьми рандомизированных контролируемых исследований (семь с нифедипином и одно с никардипином), в которых приняли участие 109 пациентов с ССД, показал, что дигидропиридиновые антагонисты кальция снижают у таких больных риск развития и тяжести ишемических атак при синдроме Рейно [30]. Более того, длительное применение дигидропиридиновых антагонистов кальция значительно снижает риск развития ишемических нарушений дистальных отделов конечностей у пациентов с ССД [31, 32]. Поэтому в нашем случае нифедипин был назначен для длительного приема на амбулаторном этапе лечения.

В случае развития остеопороза на фоне длительного приема глюкокортикостероидов показано назначение витамина D, препарата кальция, а также препарата из группы бисфосфонатов [34]. Однако, учитывая невозможность проведения денситометрии на базе нашего стационара, данные препараты назначены не были.

Кроме того, необходимо отметить, что в каждую госпитализацию, а также на амбулаторном этапе 1 раз в 3 мес пациент получал физиолечение (фонофорез с гидрокорти-

зоном и электрофорез с гиалуронидазой). Сочетание иммуносупрессивной терапии с физиолечением и лечебной физкультурой обеспечивает положительное влияние на суставной синдром, что в значительной степени предотвращает развитие контрактур [35]. Однако у нашего пациента ожидаемый эффект от физиолечения и лечебной физкультуры достигнут не был, у ребенка развились контрактуры левого лучезапястного сустава и 2-го пальца левой кисти.

Варианты развития болезни

У описанного нами ребенка отмечается медленное развитие заболевания с умеренно положительной динамикой на фоне проводимой в стационаре терапии, что может свидетельствовать о благоприятном прогнозе для жизни. Однако есть основания считать, что аллпростадил, по-видимому, не имеет долгосрочного положительного эффекта, но может быть альтернативой илопросту для краткосрочного лечения, например, при тяжелой пальцевой ишемии [33]. Из этого следует, что необходимо учитывать неоднозначность прогноза развития ССД, в связи с чем важным является динамическое наблюдение ребенка ревматологом (1 раз в месяц) для исключения, в первую очередь, поражения сердца и легких, а также своевременной коррекции базисной и сосудистой терапии [19]. При несоблюдении рекомендаций (прием метотрексата внутрь по 12,5 мг 1 раз в неделю, фолиевой кислоты по 1 мг внутрь ежедневно, кроме дня приема метотрексата, преднизолона по 10 мг ежедневно внутрь, нифедипина 5 мг по 1 табл. 3 раза в сутки под контролем артериального давления, пентоксифиллина 100 мг по 1 табл. 3 раза в сутки), а также отсутствии мониторинга состояния здоровья пациента возможно прогрессирование сосудистых нарушений с остеолитом других фаланг пальцев, развитием легочной артериальной гипертензии, поражением сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта и почек, что может привести к летальному исходу.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представлено описание ССД с сосудистыми осложнениями у мальчика в возрасте 10 лет. Нами показаны ошибки ведения ребенка, в том числе на протяжении времени с момента установления диагноза до последней госпитализации. Не были выполнены необходимые диагностические исследования (рентгенография кистей и стоп, капилляроскопия ногтевого ложа), избрана неверная тактика лечения, и в частности своевременно не проведена коррекция терапии в связи с прогрессированием заболевания. В течение 5 лет наблюдения с диагнозом ССД не проводилась сосудистая терапия, что привело к развитию подногтевых язв, остеолиту дистальных фаланг 2-го пальца левой кисти, а также к дистрофии

костной ткани. Добиться заживления подногтевых язв удалось с помощью внутривенных инфузий аллпростадил. Однако неизвестно, насколько длителен этот положительный эффект, поэтому необходима повышенная настороженность врачей амбулаторного звена с целью ранней диагностики и начала лечения сосудистых осложнений, что увеличит шансы на положительный исход.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От родителя ребенка получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая, включая изображения ребенка (без раскрытия личности), в медицинском журнале (дата подписания: 03.06.2024).

INFORMED CONSENT

Patient's parent has signed written voluntary informed consent on publication of clinical case description and child photos (without disclosure of identity) in medical journal (signed on 03.06.2024).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not declared.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Not specified.

ВКЛАД АВТОРОВ

Ю.С. Богомолова — обзор научных публикаций по теме статьи, написание текста рукописи.

Г.В. Санталова — участие в редактировании рукописи и утверждение окончательного варианта для публикации.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Julia S. Bogomolova — review of scientific publications on the manuscript topic, manuscript writing.

Galina V. Santalova — manuscript editing, approval of the manuscript final version.

ORCID

Ю.С. Богомолова

<https://orcid.org/0009-0000-8825-9815>

Г.В. Санталова

<https://orcid.org/0000-0002-6078-2361>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Nevskaya T, Pope JE, Turk MA, et al. Systematic Analysis of the Literature in Search of Defining Systemic Sclerosis Subsets. *J Rheumatol.* 2021;48(11):1698–1717. doi: <https://doi.org/10.3899/jrheum.201594>
2. Rossato M, Affandi AJ, Thordardottir S, et al. Association of MicroRNA-618 Expression With Altered Frequency and Activation of Plasmacytoid Dendritic Cells in Patients With Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(9):1891–1902. doi: <https://doi.org/10.1002/art.40163>
3. De Martinis M, Ciccarelli F, Sirufo MM, Ginaldi L. An overview of environmental risk factors in systemic sclerosis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2016;12(4):465–478. doi: <https://doi.org/10.1586/1744666X.2016.1125782>

4. Mikhailova EV, Romanova IV, Bagrov AY, Agalakova NI. Fli1 and Tissue Fibrosis in Various Diseases. *Int J Mol Sci.* 2023;24(3):1881. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms24031881>
5. LoBue A, Heuser SK, Lindemann M, et al. Red blood cell endothelial nitric oxide synthase: A major player in regulating cardiovascular health. *Br J Pharmacol.* 2023. doi: <https://doi.org/10.1111/bph.16230>
6. Guo H, Kaiser WJ, Mocarski ES. Manipulation of apoptosis and necroptosis signaling by herpesviruses. *Med Microbiol Immunol.* 2015;204(3):439–448. doi: <https://doi.org/10.1007/s00430-015-0410-5>
7. Soffritti I, D'Accolti M, Ravegnini G, et al. Modulation of microRNome by Human Cytomegalovirus and Human Herpesvirus 6

- Infection in Human Dermal Fibroblasts: Possible Significance in the Induction of Fibrosis in Systemic Sclerosis. *Cells*. 2021;10(5):1060. doi: <https://doi.org/10.3390/cells10051060>
8. van Leeuwen NM, Ciaffi J, Liem SIE, et al. Health-related quality of life in patient with systemic sclerosis: evolution over time and main determinants. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(8):3646–3655. doi: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa827>
9. Patnaik E, Lyons M, Tran K, Pattanaik D. Endothelial Dysfunction in Systemic Sclerosis. *Int J Mol Sci*. 2023;24(18):14385. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms241814385>
10. Dumoitier N, Lofek S, Mouthon L. Pathophysiology of systemic sclerosis: state of the art in 2014. *Presse Med*. 2014;43(10 Pt 2):e267–e278. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2014.08.001>
11. Pattanaik D, Brown M, Postlethwaite BC, Postlethwaite AE. Pathogenesis of Systemic Sclerosis. *Front Immunol*. 2015;6:272. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00272>
12. Hajjalilo M, Noorabadi P, Tahsini Tekantapeh S, Malek Mahdavi A. Endothelin-1, α -Klotho, 25(OH) Vit D levels and severity of disease in scleroderma patients. *Rheumatol Int*. 2017;37(10):1651–1657. doi: <https://doi.org/10.1007/s00296-017-3797-z>
13. Galea N, Rosato E, Gigante A, et al. Early myocardial damage and microvascular dysfunction in asymptomatic patients with systemic sclerosis: A cardiovascular magnetic resonance study with cold pressor test. *PLoS One*. 2020;15(12):e0244282. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0244282>
14. Гаджимурадов М.Н., Хачалов Г.Б., Асадулаева З.Г. и др. Клиническая классификация ограниченной склеродермии // *Клиническая дерматология и венерология*. — 2013. — Т. 11. — № 4. — С. 80–87. [Gadzhimuradov MN, Khachalov GB, Asadulaeva ZG, et al. Clinical classification of circumscribed scleroderma. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2013;11(4):80–87. (In Russ).]
15. Раупов Р.К., Имельбаев А.И., Костик М.М. Ювенильная локализованная склеродермия с позиции детского ревматолога. Вопросы диагностики // *Вопросы современной педиатрии*. — 2020. — Т. 19. — № 2. — С. 150–161. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i2.2109> [Raupov RK, Imelbaev AI, Kostik MM. Juvenile Localized Scleroderma from the Perspective of Pediatric Rheumatologist. Aspects of Diagnostics. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2020;19(2):150–161. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i2.2109>]
16. Distler O, Allanore Y, Denton CP, et al. Factors influencing early referral, early diagnosis and management in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(5):813–817. doi: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex50418>
17. Шибаева Т.М., Деметьева Р.Е., Куряева А.М. и др. Клинический случай поздней диагностики системной склеродермии // *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки*. — 2022. — № 3. — С. 42–52. — doi: <https://doi.org/10.21685/2072-3032-2022-3-4> [Shibaeva TM, Dement'eva RE, Kuryaeva AM, et al. A clinical case of late diagnosis of systemic scleroderma. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki = University proceedings. Volga region. Medical sciences*. 2022;(3):42–52. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.21685/2072-3032-2022-3-4>]
18. Бурлуцкая А.В., Савельева Н.В., Статова А.В. Случай дебюта системной склеродермии у пациентки 10 лет // *Кубанский научный медицинский вестник*. — 2018. — Т. 25. — № 3. — С. 162–166. — doi: <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2018-25-3-162-166> [Burlutskaya AV, Savelyeva NV, Statova AV. The case of the debut of systemic scleroderma in a patient aged 10. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2018;25(3):162–166. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2018-25-3-162-166>]
19. Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(8):1327–1339. doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209909>
20. Stevens BE, Torok KS, Li SC, et al. Clinical Characteristics and Factors Associated With Disability and Impaired Quality of Life in Children With Juvenile Systemic Sclerosis: Results From the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Legacy Registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70(12):1806–1813. doi: <https://doi.org/10.1002/acr.23547>
21. Walker UA, Tyndall A, Czirjak L, et al. Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research group database. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(6):754–763. doi: <https://doi.org/10.1136/ard.2006.062901>
22. Pokeerbox MR, Giovannelli J, Dauchet L, et al. Survival and prognosis factors in systemic sclerosis: data of a French multicenter cohort, systematic review, and meta-analysis of the literature. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):86. doi: <https://doi.org/10.1186/s13075-019-1867-1>
23. Павленко В.И. *Диагностика и лечение иммунодефицитных состояний: учебное пособие*. — Благовещенск; 2017. — 232 с. [Pavlenko VI. *Diagnostika i lechenie immunodefitsitnykh sostoyanii: Study guide*. Blagoveshchensk; 2017.232 p. (In Russ).]
24. Kirichenko TV, Bogatyreva AI, Gerasimova EV, et al. Inflammatory Response of Monocytes/Macrophages in Patients with Systemic Sclerosis. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2024;29(7):259. doi: <https://doi.org/10.31083/j.fbl2907259>
25. Kosalka-Węgiel J, Licholai S, Dziedzina S, et al. Association between clinical features and course of systemic sclerosis and serum interleukin-8, vascular endothelial growth factor, basic fibroblast growth factor, and interferon alpha. *Adv Clin Exp Med*. 2024;33(4):369–377. doi: <https://doi.org/10.17219/acem/168724>
26. Attur M, Lu C, Zhang X, et al. Membrane-type 1 matrix metalloproteinase modulates tissue homeostasis by a non-proteolytic mechanism. *iScience*. 2020;23(12):101789. doi: <https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101789>
27. Krishnamurthy A, Joshua V, Haj Hensvold A, et al. Identification of a novel chemokine-dependent molecular mechanism underlying rheumatoid arthritis-associated autoantibody-mediated bone loss. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(4):721–729. doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-2080932>
28. Zulian F. Treatment in Juvenile Scleroderma. *Curr Rheumatol Rep*. 2020;22(8):45. doi: <https://doi.org/10.1007/s11926-020-00910-x>
29. Castellvi I, Elhai M, Bruni C, et al. Safety and effectiveness of abatacept in systemic sclerosis: The EUSTAR experience. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50(6):1489–1493. doi: <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2019.12.004>
30. Ревматические болезни у детей: клинические рекомендации для педиатров / под ред. А.А. Баранова, Е.И. Алексеевой; Союз педиатров России, ФГАУ Научный центр здоровья детей Минздрава России, ГОУ ВПО Первый Московский медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России. — М.: ПедиатрЪ; 2016. — 144 с. [Rheumatic diseases in children: clinical recommendations for pediatricians. Baranov AA, Alekseeva EI, eds.; Union of Pediatricians of Russia, FGAU Scientific Center for Children's Health of the Ministry of Health of Russia, GO VPO First Moscow Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health Russia. Moscow: Peditr; 2016. 144 p. (In Russ).]
31. Bruni C, Cometi L, Gigante A, et al. Prediction and primary prevention of major vascular complications in systemic sclerosis. *Eur J Intern Med*. 2021;87:51–58. doi: <https://doi.org/10.1016/j.iejim.2021.01.022>
32. Багаудинова З.Р., Гайсин И.Р., Главатских М.М., Брагина Т.А. Оценка клинической эффективности терапии простаноидами феномена Рейно при ревматических заболеваниях // *Казанский медицинский журнал*. — 2018. — № 6. — С. 911–918. — doi: <https://doi.org/10.17816/KMJ2018-911> [Bagautdinova ZR, Gaisin IR, Glavatskikh MM, Bragina TA. Evaluation of the clinical efficacy of prostanoidtherapy of Raynaud's phenomenon in rheumatic diseases. *Kazan Medical Journal*. 2018;(6):911–918. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17816/KMJ2018-911>]
33. Maciejewska M, Sikora M, Maciejewski C, et al. Raynaud's Phenomenon with Focus on Systemic Sclerosis. *J Clin Med*. 2022;11(9):2490. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm11092490>
34. Galindo-Zavala R, Bou-Torrent R, Magallares-López B, et al. Expert panel consensus recommendations for diagnosis and treatment of secondary osteoporosis in children. *Pediatr Rheumatol*. 2020;18(1):20. doi: <https://doi.org/10.1186/s12969-020-0411-9>
35. Zulian F, Culp R, Sperotto F. Consensus-based recommendations for the management of juvenile localised scleroderma. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(8):1019–1024. doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-214697>

А.А. Иванова, С.Г. Волков, Д.С. Лукьянов, М.Н. Лебедева

Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна, Новосибирск, Российская Федерация

Интраоперационные гемодинамические нарушения у подростка с лордосколиозом при коррекции деформации позвоночника: клинический случай и краткий обзор литературы

Контактная информация:

Иванова Анастасия Александровна, кандидат медицинских наук, врач-анестезиолог отделения анестезиологии и реанимации с палатами интенсивной терапии ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России

Адрес: 630091, Новосибирск, ул. Фрунзе, д. 17, тел.: +7 (383) 373-32-01, доб. 1258, e-mail: aivanova.nsk@yandex.ru

Статья поступила: 22.08.2024, принята к печати: 16.12.2024

503

Обоснование. Интраоперационное положение пациентов на животе является фактором риска развития гемодинамической нестабильности, особенно у больных с лордосколиозом по причине относительно небольшого объема грудной клетки. **Описание клинического случая.** Пациентка, возраст 15 лет, поступила для плановой хирургической коррекции лордосколиоза IV степени. Интраоперационно развилась артериальная гипотензия, коррекция которой увеличением темпа инфузионной терапии, введением вазопрессоров и сменой анестетика не имела эффекта. Операция была прервана. В послеоперационном периоде значимых анатомо-функциональных изменений сердечно-сосудистой системы зарегистрировано не было. Через 5 сут перед повторной операцией проведено изменение укладки пациентки в операционной: модуль стола Джексона с упорами под грудь и кости таза был заменен на стандартный с подложенным под грудь и гребни подвздошных костей операционным бельем. Для анестезии использовали пропофол. Течение анестезии без особенностей. **Заключение.** Предоперационное обследование пациентов с лордосколиозом должно включать КТ-исследование позвоночника и грудной клетки для оценки индекса спинальной пенетрации. Интраоперационная укладка должна быть выполнена способом, позволяющим уменьшить негативное воздействие неизбежной компрессии грудной клетки. Для обезболивания предпочтительно использовать метод тотальной внутривенной анестезии. Все вышеуказанное необходимо для минимизации риска интраоперационной гемодинамической нестабильности.

Ключевые слова: клинический случай, лордосколиоз, коррекция деформаций позвоночника, положение на животе, гемодинамика

Для цитирования: Иванова А.А., Волков С.Г., Лукьянов Д.С., Лебедева М.Н. Интраоперационные гемодинамические нарушения у подростка с лордосколиозом при коррекции деформации позвоночника: клинический случай и краткий обзор литературы. *Вопросы современной педиатрии*. 2024;23(6):503–508. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i6.2826>

ОБОСНОВАНИЕ

Хирургическую коррекцию сколиотических деформаций позвоночника, принимая во внимание особенности доступа, вынужденно выполняют в положении пациентов на животе (прон-позиция). Однако такая позиция негативным образом сказывается на сердечно-сосудистой гемодинамике даже у практически здоровых людей [1, 2]. Описаны случаи интраоперационной гемодинамической нестабильности с развитием артериальной гипотензии у пациентов со сколиозом, находившихся в прон-позиции [3, 4]. В большинстве случаев такие осложнения являются результатом компрессии передней брюшной стенки, что ведет к повышению внутрибрюшного давления и, как следствие, снижению венозного возврата к сердцу [5, 6]. С целью профилактики таких осложнений в мировой практике разработаны специальные конструкции модульных хирургических столов, в частности стол Джексона, использование которого считается

оптимальным способом интраоперационной укладки пациентов при операциях на позвоночнике [7].

Среди пациентов с деформациями позвоночника особое внимание хирурга и анестезиолога-реаниматолога должно быть уделено пациентам с лордосколиозом — сочетанием сколиотической деформации позвоночника с аномальной лордотической деформацией, сопровождающейся изменением положения органов грудной клетки [8–10]. Известно, что лордотическая деформация грудного отдела позвоночника снижает объем пространства между позвоночником и грудиной, изменяет движение ребер и нередко сопровождается дыхательными нарушениями по рестриктивному типу, а также гемодинамическими нарушениями: снижением артериального давления, изменениями частоты сердечных сокращений, нарушениями ритма сердца, снижением венозного возврата к сердцу. Указанные нарушения возникают не только на предоперационном этапе [11, 12], но и в ходе

хирургического вмешательства, что требует изменения положения пациента на столе [13]. Проблема врожденного лордосколиоза подробно изучена в обзоре российских авторов, проанализировавших около трех десятков статей по этой теме. Одновременно исследователи подчеркивают недостаточную изученность данной патологии [9].

Учитывая редкость случаев лордосколиоза, а также то обстоятельство, что в большинстве опубликованных ранее работ изучались дыхательные нарушения, целыми представленными ниже наблюдениями явились демонстрация развития гемодинамической нестабильности при хирургической коррекции деформации позвоночника у пациентки с лордосколиозом, оценка факторов риска развития синдрома комплекса, а также анализ мер по предотвращению интраоперационных нарушений гемодинамики.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Пациентка А., возраст 15 лет, поступила для планового хирургического лечения деформации позвоночника. Диагноз при поступлении: «Идиопатический неосложненный прогрессирующий декомпенсированный мобильный правосторонний грудной лордосколиоз IV степени (69°). Аномалия хордального аппарата — дополнительная хорда левого желудочка». Пациентка предъявляла жалобы на незначительную болезненность в спине при утомлении и умеренных физических нагрузках, а также на деформацию позвоночника, вызывающую психологический дискомфорт ввиду особенностей внешности.

Анамнез болезни. Деформация позвоночника у пациентки диагностирована в 12-летнем возрасте с последующим постоянным наблюдением врачом-ортопедом. Неэффективность консервативной терапии (ЛФК, массаж) с момента установления диагноза и прогрессирование деформации позвоночника (увеличение угла деформации грудной сколиотической дуги с 30 до 69°) явились показаниями к оперативному лечению.

Анамнез жизни. Девочка росла и развивалась согласно возрасту, физическая активность обычная, указаний на травмы позвоночника нет. В семье пациентки случаев сколиоза не было.

Физикальная диагностика

При поступлении состояние пациентки удовлетворительное, активность не снижена. Рост — 157 см, масса тела — 48 кг. Дыхание везикулярное по всем полям. Тоны сердца ясные, ритм правильный, шумов нет, частота сердечных сокращений (ЧСС) — 80/мин, артериальное давление (АД) — 110/70 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации, перистальтика живая, диурез адекватный. Менингеальные знаки отрицательны. Менисис с 11 лет.

Травматолого-ортопедический статус. Телосложение нормостеническое, асимметрия надплечий, углов лопаток, треугольников талии. Отклонение линии остистых отростков в грудном отделе позвоночника влево, в поясничном — вправо. Подвижность позвоночника незначительно ограничена в грудном отделе при боковых наклонах. Грудной кифоз сглажен. Правосторонняя сколиотическая деформация грудного отдела позвоночника. Перекос таза не обнаружен, длина конечностей одинакова, ось правильная.

Инструментальная диагностика

На спондилограммах, выполненных при поступлении, угол правосторонней грудной сколиотической дуги стоя — 69°, с наклоном в сторону дуги — 19°, кифоз грудного отдела — 3°, лордоз поясничного отдела — 47° (рис. 1).

Результаты клинических анализов крови и мочи в пределах возрастной нормы. При магнитно-резонансной томографии структурные и функциональные отклонения центральной нервной системы не обнаружены. Заключение невролога: состояние нервной системы без особенностей. По данным ЭКГ зарегистрированы миграция водителя ритма по предсердиям с ЧСС 92–102/мин, нарушение внутрижелудочковой проводимости по правой ножке пучка Гиса, нагрузка на левый желудочек. При УЗИ сердца, выполненном на амбулаторном этапе во время подготовки пациентки к госпитализации, выявлена дополнительная хорда левого желудочка. При исследовании функции внешнего дыхания при поступлении отмечено умеренное снижение жизненной емкости легких (82% от должных показателей) при нормальных скоростных показателях вентиляционной функции легких.

Anastasiya A. Ivanova, Sergey G. Volkov, Dmitry S. Lukyanov, Maya N. Lebedeva

Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics n.a. Ya.L. Tsvivan, Novosibirsk, Russian Federation

Intraoperative Hemodynamic Disorders in Adolescent with Lordoscoliosis During Correction of Spinal Deformity: Clinical Case and Brief Literature Review

Background. The intraoperative prone position of patients is risk factor of hemodynamic instability development especially in patients with lordoscoliosis due to smaller chest volume. **Clinical case description.** 15-year-old female patient was admitted for planned surgical correction of grade IV lordoscoliosis. Arterial hypotension has developed during surgery, that could not be corrected by increased infusion therapy rate, vasopressors, and changing anesthetic. Operation has been stopped. No significant anatomical and functional changes in cardiovascular system were revealed during the postoperative period. The patient was taken back to the operating room five days later. However, patient's positioning has been changed: the Jackson table module with chest and pelvic bone support pads was replaced with standard one with surgical linen placed under the chest and iliac crests. Propofol was the anesthetic of choice. The course of anesthesia was within normal. **Conclusion.** Preoperative examination of patients with lordoscoliosis should include CT examination of the spine and chest to evaluate the spinal penetration index. Intraoperative positioning should be performed in a way to reduce negative effect of inevitable chest compression. It is preferable to use total intravenous anesthesia. All the above is crucial to minimize the risk of intraoperative hemodynamic instability.

Keywords: clinical case, lordoscoliosis, management of spinal deformities, prone position, hemodynamics

For citation: Ivanova Anastasiya A., Volkov Sergey G., Lukyanov Dmitry S., Lebedeva Maya N. Intraoperative Hemodynamic Disorders in Adolescent with Lordoscoliosis During Correction of Spinal Deformity: Clinical Case and Brief Literature Review. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2024;23(6):503–508. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i6.2826>

Клинический диагноз

Идиопатический неосложненный прогрессирующий декомпенсированный мобильный правосторонний грудной лордозсколиоз IV степени (69°).

Хирургическое лечение

Запланированный объем операции — коррекция деформации позвоночника сегментарным инструментарием и заднего спондилодеза местной аутокостью в условиях общей анестезии. Хирургическое лечение проводилось на столе Джексона, позволяющем осуществить декомпрессию передней брюшной стенки путем обеспечения ее провисания, при этом основной упор осуществляется на грудную клетку и гребни подвздошных костей (рис. 2).

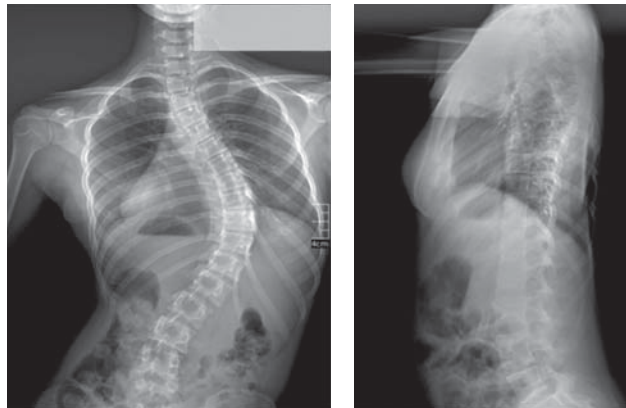
Анестезиологическое обеспечение операции проводилось с применением стандартного интраоперационного мониторинга безопасности пациента: неинвазивное измерение АД с интервалом 5 мин, непрерывная регистрация ЭКГ и сатурации, анализ газового состава вдыхаемой и выдыхаемой газовой смеси, биспектральный индекс энцефалограммы (BIS-мониторинг) для контроля глубины анестезии. Индукция анестезии выполнена путем болюсного введения фентанила в дозировке 0,002 мг/кг массы тела, пропофола 2,5 мг/кг и рокурония бромидом 1 мг/кг. После интубации трахеи подключен севофлуран в дозировке, позволяющей поддерживать глубину анестезии в интервале 40–60 согласно данным BIS-монитора (0,5–1 минимальной альвеолярной концентрации). Газоток осуществляли в объеме 1,5 л/мин, концентрация кислорода во вдыхаемой смеси составляла 40%. Проводилась инфузия сбалансированных растворов кристаллоидов со скоростью 4–6 мл/кг/ч.

После поворота пациентки на живот и обработки операционного поля был выполнен разрез. Перед кожным разрезом введены болюс фентанила в дозе 0,002 мг/кг, а также болюс кетамина в дозе 0,25 мг/кг (блокатор NMDA-рецепторов) с последующим подключением продленной инфузии субанестетической дозировки кетамина — 0,25 мг/кг/ч. После кожного разреза на этапе скелетирования грудного отдела позвоночника, сопровождавшегося неизбежным механическим давлением на грудную клетку пациентки, была зарегистрирована артериальная гипотензия (АД — 58/34 мм рт. ст.) с ЧСС 132/мин. Вентиляционных нарушений зарегистрировано не было. Ускорен темп инфузионной поддержки до 100 мл/мин. Объем кровопотери на данном этапе оперативного вмешательства был минимальным — 30–40 мл. Однако при следующем измерении АД (через 1 мин) отмечено сохранение артериальной гипотензии (АД — 67/32 мм рт. ст.), ЧСС — 127/мин. Одновременно замечено, что при прекращении воздействия хирургической бригады на пациентку АД увеличилось до 82/52 мм рт. ст. Принято решение о смене анестетика — прекращено введение севофлурана и подключена продленная инфузия пропофола со скоростью, позволявшей достигать целевых значений BIS-монитора (40–60), 6–12 мг/кг/ч. С целью коррекции уровня АД также была подключена вазопрессорная поддержка — продленная инфузия норэпинефрина со скоростью 0,05–0,1 мкг/кг/мин. Последующие трехкратные измерения АД с интервалом в 3 мин не выявили положительных гемодинамических сдвигов.

Интраоперационным консилиумом, учитывая сохраняющиеся нарушения гемодинамики пациентки, было принято решение о прекращении хирургического вмешательства и переводе пациентки для динамического наблюдения в палату реанимации. В операционной после поворота пациентки на спину гемодинамические показатели нормализовались (АД — 88/54 мм рт. ст., ЧСС — 105/мин), вазопрессорная поддержка была прекращена.

Рис. 1. Рентгенограммы пациентки А. при поступлении в стационар

Fig. 1. Radiographs of patient A. upon admission to the hospital



Примечание. Слева — прямая проекция, справа — боковая проекция.

Источник: архив учреждения, 2024.

Note. Left — frontal view, right — lateral view.

Source: archive of the institution, 2024.

Рис. 2. Положение пациента на столе Джексона

Fig. 2. The patient's position on Jackson's Spinal Surgery Table



Источник: ©Guangzhou Howell Medical Devices Co, LTD (<https://howellmed.com/ru/products/jackson-spine-table>).

Source: ©Guangzhou Howell Medical Devices Co, LTD (<https://howellmed.com/ru/products/jackson-spine-table>).

Ранний послеоперационный период

При переводе пациентки в палату реанимации и интенсивной терапии на продленную искусственную вентиляцию легких гемодинамические показатели продолжали оставаться стабильными: АД в пределах 92/58–105/65 мм рт. ст.

Проведен анализ причин интраоперационной артериальной гипертензии. На выполненной в палате реанимации ЭКГ зарегистрированы миграция водителя ритма по предсердиям с ЧСС 100–108/мин, неполная блокада правой ножки пучка Гиса, а также усиление биопотенциалов левого желудочка.

При УЗИ сердца значимых изменений не выявлено: отмечалась умеренная тахикардия (105/мин), физиологическая митральная, трикуспидальная и легочная регургитация I степени, достаточная сократительная способность миокарда левого желудочка — фракция выброса 67%, зоны нарушений локальной сократимости миокарда не обнаружены. Аорта не расширена. Полости сердца не расширены. Толщина стенок левого желудочка и индекс массы миокарда левого желудочка в пределах нормы. Септальных дефектов не выявлено. Клапанный аппарат без видимых патологических изменений. Признаков легочной гипертензии не выявлено, расчетное систолическое давление в легочной артерии — 27 мм рт. ст. (по градиенту трикуспидальной регургитации).

При восстановлении сознания, дыхания, нервно-мышечной проводимости на фоне стабильной гемодинамики была проведена экстубация трахеи. Через 2 ч наблюдения на фоне стабильной гемодинамики пациентка была переведена в профильное отделение.

Повторная операция

Через 5 сут пациентка повторно взята в операционную. Были приняты следующие меры для предотвращения повторного эпизода гемодинамической нестабильности: изменены укладка пациента на операционном столе и метод анестезиологического обеспечения.

Для уменьшения степени механического воздействия на грудную клетку пациентки принято решение уйти от применения модуля стола Джексона, рутинно используемого при операциях на позвоночнике, с упорами под грудь и под кости таза (см. рис. 2). Вместо него был использован модуль, представляющий собой цельную платформу. Для обеспечения декомпрессии передней брюшной стенки было применено подложенное под грудную клетку сложенное операционное белье, примерно в 2 раза меньше по высоте, чем грудной упор стола Джексона, и расположенное краниальнее, чем упор под грудь на столе Джексона, а также аналогично сложенное операционное белье под гребни подвздошных костей. Для общей анестезии использован пропофол.

В течение всего хирургического вмешательства, включая этапы, сопровождавшиеся интенсивным механическим воздействием со стороны хирургов, показатели гемодинамики оставались стабильными. Вентиляционных нарушений зарегистрировано не было. Течение послеоперационного периода было гладким (рис. 3).

На 9-е сут после повторной операции пациентка была выписана из стационара в удовлетворительном состоянии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Как уже было отмечено при обосновании настоящей работы, коррекция имеющейся деформации позвоночника вынужденно выполняется в положении пациента лежа на животе, что ассоциировано с высоким риском повышения внутрибрюшного давления за счет компрессии

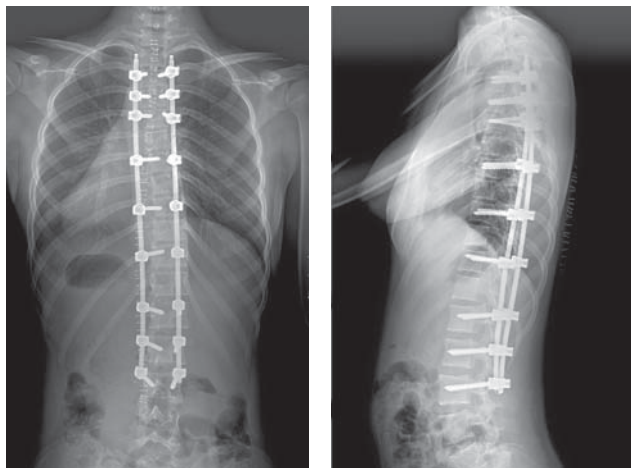
передней брюшной стенки. Специальный модульный стол Джексона, применяемый в спинальной хирургии, позволяет избежать этого нежелательного явления [7]. Однако безопасность применения стола Джексона в положении пациентов на животе не является абсолютной. Так, J.H. Park и соавт. описали тяжелый гемодинамический коллапс при операции на позвоночнике у пациента с ожирением, уложенного на столе Джексона, вследствие чрезмерного провисания живота [14]. Авторы предположили, что обвисший живот у пациента, будучи существенных размеров, способствовал значительному смещению органов брюшной полости вниз, вызвав перегиб нижней полой вены, и/или спровоцировал венозный стаз в брюшной полости, что привело к нарушению венозного возврата к сердцу. И только применение внешней поддержки живота немедленно восстановило гемодинамическую стабильность [14]. В другой работе описан клинический случай интраоперационного нарушения дыхания и кровообращения у пациента с лордосколиозом [11]. При повороте на живот произошло резкое критичное механическое нарушение вентиляции легких. Нормализовать нарушение удалось путем интраоперационного изменения укладки пациента — подкладывания подушек под плечи и бедра таким образом, что голова и плечи пациента были опущены, уменьшая давление на трахею. Однако, несмотря на изменение укладки пациента, интраоперационно регистрировались эпизоды критичного снижения АД, совпадающие с агрессивными хирургическими манипуляциями на грудном отделе позвоночника [11]. Последнее указывает на необходимость предупреждения повышения не только внутрибрюшного, но и внутригрудного давления для профилактики нарушений вентиляции легких и гемодинамики. О важности оптимизации интраоперационной укладки пациента с деформацией позвоночника и грудной клетки с целью минимизации давления на грудную клетку сообщают и другие авторы [15].

Безусловно, причиной развития гемодинамических нарушений в описанном нами случае явилось повышение внутригрудного давления, приведшее к нарушению кровотока по верхней полой вене с нарушением венозного возврата. Подтверждением этому явилась тенденция к нормализации АД при отрыве грудной клетки от поверхности упора хирургического стола, размещенного под грудью пациента. Учитывая, что находящийся в распоряжении нашего учреждения стол Джексона оборудован лишь сплошными поперечными упорами под грудь, единственным выходом для осуществления адекватного позиционирования пациентки в положении на животе при повторном хирургическом вмешательстве с созданием резервного пространства между поверхностью операционного стола и грудной клеткой оказалось вынужденное использование подручных средств — сложенного в виде валиков операционного белья. Подтверждением правильности принятого решения явилось описание подобного случая развития артериальной гипотензии у пациента со сколиотической деформацией позвоночника, помещенного в положение на животе на столе Джексона [16]. Как и в нашем случае, гемодинамическая стабильность и возможность выполнения запланированного хирургического лечения были обеспечены сменой укладки пациента путем замены поперечной грудной подушки на две клиновидные подушки, которые были размещены поперек нижней части грудной клетки больного. При этом решение об изменении укладки было принято нами независимо от представленного зарубежными коллегами случая.

В контексте вышеизложенной информации становится очевидной важность предоперационного обследования пациентов с использованием компьютерной томогра-

Рис. 3. Рентгенограммы пациентки А. после хирургического лечения деформации позвоночника

Fig. 3. Radiographs of patient A. after surgical treatment



Примечание. Слева — прямая проекция, справа — боковая проекция.

Источник: архив учреждения, 2024.

Note. Left — frontal view, right — lateral view.

Source: archive of the institution, 2024.

фии (КТ) для оценки степени деформации грудной клетки, позиционных соотношений между сердцем, грудной и грудным отделом позвоночника. Эти данные необходимы для прогноза неблагоприятных последствий со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем, вызванных интраоперационным положением пациентки при коррекции деформации грудного отдела позвоночника [4, 17, 18]. Важность предоперационного КТ-исследования позвоночника и грудной клетки пациентов подчеркнули в своей работе J. Dubousset и соавт. При анализе данных КТ-исследования авторы пришли к заключению, что целесообразно рассматривать деформацию грудного отдела позвоночника при лордозсколиозе как выпячивание тел позвонков в грудную клетку, приводящее к формированию эндоторакального позвонкового горба. Исследователями был разработан индекс спинальной пенетрации, который количественно характеризует объем грудной клетки, занимаемый позвоночником. У здоровых людей значения данного индекса находятся в пределах 8–10%, тогда как у пациентов с лордозсколиозом могут достигать 15–50% [19].

Как отмечено выше, анатомо-физиологические особенности и интраоперационное положение пациента с лордозсколиозом являются факторами риска гемодинамических нарушений. В то же время не следует забывать о неминуемом и неоднозначном влиянии на сердечно-сосудистую систему пациентов медикаментозных средств, используемых для анестезиологического обеспечения выполняемых операций [20–22]. Ранее нами было показано, что вазоплегическое действие севофлурана превосходит таковое у пропофола и может оказывать значимое негативное влияние на гемодинамику при повороте пациентов на живот [23]. Учитывая вышеизложенное и для максимального исключения всех возможных факторов, негативно влияющих на гемодинамику, в описываемом нами случае при повторной операции для общей анестезии использован пропофол. Таким образом, только комплексный подход к предотвращению нарушений гемодинамики при повторном хирургическом вмешательстве, заключающийся в изменении укладки пациентки и смене анестетика, позволил успешно завершить запланированное хирургическое лечение.

Безусловно, мы осознаем, что в ходе предоперационного обследования пациентки не была принята во внимание тяжесть деформации позвоночника с учетом оценки индекса спинальной пенетрации, а также не были визуализированы и оценены размеры ретростерального пространства с использованием возможностей КТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты с лордозсколиозом требуют настороженного отношения со стороны оперирующих хирургов и врачей анестезиологов-реаниматологов. Тщательное предоперационное обследование, включающее КТ-исследование позвоночника и грудной клетки с оценкой индекса спинальной пенетрации, укладка пациентов способом, позволяющим уменьшить пагубное воздействие неизбежной компрессии грудной клетки, а также оптимальный выбор метода анестезии являются мерами, которые в аналогичных ситуациях позволят снизить риск возникновения интраоперационной гемодинамической нестабильности.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От родителя пациентки получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию результатов ее обследования и лечения в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания: 11.04.2024).

INFORMED CONSENT

Patient's parent has signed written voluntary informed consent on publication of diagnosis and treatment results in medical journal, on-line version included (signed on 11.04.2024).

ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Выражаем признательность законным представителям пациентки за разрешение публикации клинического случая, а также хирургам отделения детской и подростковой вертебрологии ФГБУ «ННИИТО им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России за продуктивную и слаженную работу при лечении пациентки.

ACKNOWLEDGEMENTS

We express our gratitude to the patient's legal representatives for the permission to publish the clinical case, as well as to the surgeons of the pediatric and adolescent vertebrology department in the Federal State Budgetary Institution "Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics n.a. Ya.L. Tsivyan" of the Ministry of Health of Russian Federation for the productive and well-coordinated work on patient management.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not declared.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Not specified.

ВКЛАД АВТОРОВ

А.А. Иванова — поиск литературы по теме исследования, написание и оформление статьи.

С.Г. Волков — анестезиологическое обеспечение операции, поиск литературы по теме исследования.

Д.С. Лукьянов — анестезиологическое обеспечение операции и послеоперационного периода, поиск литературы по теме исследования.

М.Н. Лебедева — идея публикации, поиск литературы по теме исследования, редактирование статьи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Anastasiya A. Ivanova — literature search on the research topic, manuscript writing and design.

Sergey G. Volkov — anesthetic management during the surgery, literature search on the research topic.

Dmitry S. Lukyanov — anesthetic management during the surgery and postoperative period, literature search on the research topic.

Maya N. Lebedeva — idea of publication, literature search on the research topic, manuscript editing.

ORCID

А.А. Иванова

<https://orcid.org/0000-0002-7815-8487>

С.Г. Волков

<https://orcid.org/0000-0002-1959-9813>

Д.С. Лукьянов

<https://orcid.org/0009-0006-5423-8534>

М.Н. Лебедева

<https://orcid.org/0000-0002-9911-8919>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Нужный В.П., Дерновой Б.Ф., Киблер Н.А. и др. Функционирование сердца у человека в prone-позиции // *Кардиология*. — 2023. — Т. 63 — № 1 — С. 42–47. — doi: <https://doi.org/10.18087/cardio.2023.1.n2047> [Nuzhny VP, Dernovoy BF, Kibler NA, et al. Functioning of the human heart in the prone-position. *Kardiologiya*. 2023;63(1):42–47. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.18087/cardio.2023.1.n2047>]
2. Lee JM, Lee SK, Kim KM, et al. Comparison of volume-controlled ventilation mode and pressure-controlled ventilation with volume-guaranteed mode in the prone position during lumbar spine surgery. *BMC Anesthesiol*. 2019;19(1):133. doi: <https://doi.org/10.1186/s12871-019-0806-7>
3. Phan K, Budiansky A, Miller E, et al. Novel use of transesophageal echocardiography to optimize hemodynamics and patient positioning during prone scoliosis surgery and safety considerations in the setting of intraoperative neuromonitoring: a case report. *Can J Anaesth*. 2022;69(12):1556–1561. doi: <https://doi.org/10.1007/s12630-022-02334-w>
4. Adachi R, Nishihara T, Morino T, et al. Hemodynamic deterioration due to increased anterior and posterior cardiac compression during posterior spinal fusion for scoliosis with pectus excavatum. *SAGE Open Med Case Rep*. 2022;10:2050313X221090848. doi: <https://doi.org/10.1177/2050313X221090848>
5. Лебедева М.Н., Иванова А.А., Лукьянов Д.С. и др. Профилактика повышения внутрибрюшного давления как значимый фактор уменьшения интраоперационной кровопотери в хирургии сколиоза // *Хирургия позвоночника*. — 2014. — № 1. — С. 94–99. — doi: <https://doi.org/10.14531/ss2014.1.94-99> [Lebedeva MN, Ivanova AA, Lukyanov DS, et al. Prevention of increased intra-abdominal pressure as a significant factor in reducing intraoperative blood loss in scoliosis surgery. *Russian Journal of Spine Surgery = Khirurgiya Pozvonochnika*. 2014;(1):94–99. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.14531/ss2014.1.94-99>]
6. Шилин Д.С., Шаповалов К.Г. Гемодинамика при переводе в prone-позицию пациентов с COVID-19 // *Общая реаниматология*. — 2021. — Т. 17. — № 3. — С. 32–41. — doi: <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-3-32-41> [Shilin DS, Shapovalov KG. Hemodynamic Parameters After Prone Positioning of COVID-19 Patients. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2021;17(3):32–41. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-3-32-41>]
7. Смирнов И.В., Ройтберг Г.Е., Лазарев В.В. и др. Сколиотическая деформация позвоночника: в аспекте анестезиологического обеспечения хирургической коррекции // *Медицинский Совет*. — 2022. — Т. 16. — № 6 — С. 243–250. — doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-243-250> [Smirnov IV, Rojberg GE, Lazarev VV. Scoliotic deformity of the spine: epidemiology, classification, surgical treatment, prediction and correction of intraoperative blood loss. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2022;16(6):243–250. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-243-250>]
8. Михайловский М.В., Фомичев Н.Г. *Хирургия деформации позвоночника*. — 2-е изд., испр. и доп. — Новосибирск: Redactio; 2011. [Mikhailovskii MV, Fomichev NG. *Khirurgiya deformatsii pozvonochnika*. 2nd ed., rev. and add. Novosibirsk: Redactio; 2011. (In Russ).]
9. Филатов Е.Ю., Рябых С.О., Савин Д.М. и др. Врожденный лордоз и лордосколиоз: состояние проблемы (обзор литературы) // *Гений ортопедии*. — 2022. — Т. 28. — № 5. — С. 720–725. — doi: <https://doi.org/10.18019/1028-4427-2022-28-5-720-725> [Filatov EYu, Ryabikh SO, Savin DM, et al. Congenital lordosis and lordoscoliosis: state of the problem (literature review). *Genij Ortopedii*. 2022;28(5):720–725. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.18019/1028-4427-2022-28-5-720-725>]
10. Kanagaraju V, Chhabra HS, Srivastava A, et al. A case of severe and rigid congenital thoracolumbar lordoscoliosis with diastematomyelia presenting with type 2 respiratory failure: managed by staged correction with controlled axial traction. *Eur Spine J*. 2016;25(10):3034–3041. doi: <https://doi.org/10.1007/s00586-014-3624-0>
11. Imagama S, Kawakami N, Tsuji T, et al. Improvement of atelectasis after corrective fusion for lordoscoliosis with intrathoracic vertebral protrusion in arthrogryposis multiplex congenita: efficacy of positive-pressure ventilation test. *J Orthop Sci*. 2013;18(5):856–860. doi: <https://doi.org/10.1007/s00776-012-0216-x>
12. Ito K, Kawakami N, Miyasaka K, et al. Scoliosis associated with airflow obstruction due to endothoracic vertebral hump. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2012;37(25):2094–2098. doi: <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e31825d2ea3>
13. Bagshaw ON, Jardine A. Cardiopulmonary complications during anaesthesia and surgery for severe thoracic lordoscoliosis. *Anaesthesia*. 1995;50(10):890–892. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.1995.tb05857.x>
14. Park JH, Kwon JY, Lee SE, et al. Sudden hemodynamic collapse after prone positioning on a Jackson spinal table for spinal surgery. *Korean J Anesthesiol*. 2020;73(1):71–74. doi: <https://doi.org/10.4097/kja.d.18.00339>
15. MacNeil JAM, Francis A, Lane T, El-Hawary R. Pressure distribution of intraoperative chest pad designs in patients with adolescent idiopathic scoliosis. *J Spinal Disord Tech*. 2015;28(2):E96–E100. doi: <https://doi.org/10.1097/BSD.0000000000000156>
16. Abcejo AS, Soto JD, Castoro C, et al. Profound obstructive hypotension from prone positioning documented by transesophageal echocardiography in a patient with scoliosis: a case report. *A A Case Rep*. 2017;9(3):87–89. doi: <https://doi.org/10.1213/XAA.0000000000000534>
17. Tauchi R, Suzuki Y, Tsuji T, et al. Clinical Characteristics and Thoracic factors in patients with Idiopathic and Syndromic Scoliosis Associated with Pectus Excavatum. *Spine Surg Relat Res*. 2018;2(1):37–41. doi: <https://doi.org/10.22603/ssrr.2017-0027>
18. Dubousset J, Wicart Ph, Pomeroy V, et al. Spinal penetration index: new three-dimensional quantified reference for lordoscoliosis and other spinal deformities. *J Orthop Sci*. 2003;8(1):41–49. doi: <https://doi.org/10.1007/s007760300007>
19. Dubousset J, Wicart Ph, Pomeroy V, et al. Thoracic scoliosis: exothoracic and endothoracic deformations and the spinal penetration index. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot*. 2002;88(1):9–18.
20. Wang Y, Ming X, Zhang C. Fluorine-containing inhalation anesthetics: chemistry, properties and pharmacology. *Curr Med Chem*. 2020;27(33):5599–5652. doi: <https://doi.org/10.2174/0929867326666191003155703>
21. Xu WY, Wang N, Xu HT, et al. Effects of sevoflurane and propofol on right ventricular function and pulmonary circulation in patients undergone esophagectomy. *Int J Clin Exp Pathol*. 2013;7(1):272–279.
22. Лебедева М.Н., Агеенко А.М., Шевченко В.П., Новиков В.В. Гемодинамический статус на этапах хирургической коррекции тяжелых форм сколиоза в условиях различных вариантов анестезиологической защиты // *Хирургия позвоночника*. — 2009. — № 4. — С. 062–069. — doi: <https://doi.org/10.14531/ss2009.4.62-69> [Lebedeva MN, Ageenko AM, Shevchenko VP, Novikov VV. Hemodynamic status in patients undergoing surgical correction of severe scoliosis under different variants of anesthetic protection. *Russian Journal of Spine Surgery = Khirurgiya Pozvonochnika*. 2009;(4):062–069. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.14531/ss2009.4.62-69>]
23. Иванова А.А., Волков С.Г., Лебедева М.Н. Исследование показателей гемодинамики у пациентов с идиопатическим сколиозом при повороте в prone position в условиях различных методов общей анестезии // *Современные проблемы науки и образования*. — 2024. — № 3. — С. 25. — doi: <https://doi.org/10.17513/spno.33441> [Ivanova AA, Volkov SG, Lebedeva MN. The study of hemodynamic parameters in patients with idiopathic scoliosis when moved into a prone position under various methods of general anesthesia. *Modern problems of science and education*. 2024;(3):25. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17513/spno.33441>]

К.Д. Кокорева^{1, 2}, Н.Н. Волеводз^{1, 2}¹ НМИЦ эндокринологии, Москва, Российская Федерация² МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, Российская Федерация

Синдром CHARGE глазами детского эндокринолога: клинический случай

Контактная информация:

Кокорева Кристина Дмитриевна, кандидат медицинских наук, детский эндокринолог консультативно-диагностического центра ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, ассистент кафедры детской эндокринологии и диетологии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского»

Адрес: 117292, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, тел.: +7 (915) 477-67-55, e-mail: kristinadk@mail.ru

Статья поступила: 09.09.2024, принята к печати: 16.12.2024

Обоснование. Синдром CHARGE — заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования и популяционной частотой 1 случай на 8500–15000 новорожденных. Причина заболевания — изменение нуклеотидной последовательности гена CHD7. «Большими» критериями синдрома являются колобома глаз, атрезия или стеноз хоан, дефекты средней линии (расщелина губы и/или неба) и врожденные пороки наружного, среднего и внутреннего уха. Синдром CHARGE характеризуется выраженным клиническим полиморфизмом, что усложняет диагностику заболевания.

Описание клинического случая. Мальчик, возраст 5 лет, направлен к эндокринологу по поводу одностороннего крипторхизма с рождения. При осмотре обнаружены асимметрия лица, нарушение строения ушных раковин, гипоплазированная мошонка и отсутствие одного яичка в мошонке. Также отмечены колобома сетчатки с двусторонней тугоухостью, оперированная расщелина губы и неба, трудности с кормлением, жеванием и глотанием, задержка умственного развития и паралич лицевого нерва. Клинически диагностирован синдром CHARGE, впоследствии подтвержденный молекулярно-генетическим исследованием: выявлена ранее описанная патогенная гетерозиготная нуклеотидная замена chr8:60838202C>T (HG38) в экзоне 19 гена CHD7. **Заключение.** Проявления синдрома CHARGE разнятся от пациента к пациенту, в связи с чем необходимо молекулярно-генетическое подтверждение диагноза. Пациенты с синдромом CHARGE требуют наблюдения междисциплинарной команды, а к эндокринологу обычно обращаются с жалобами на задержку роста, задержку полового развития, крипторхизм и гипоплазированные наружные половые органы. В допубертатном возрасте заподозрить гипогонадотропный гипогонадизм у мальчика с синдромом CHARGE возможно на основании сочетания одно- или двустороннего крипторхизма, гипоплазированных наружных половых органов и низкой концентрации ингибина В.

Ключевые слова: синдром CHARGE, ген CHD7, атрезия хоан, колобома, аплазия полукружных каналов, гипогонадотропный гипогонадизм, аносмия, ингибин В, клинический случай

Для цитирования: Кокорева К.Д., Волеводз Н.Н. Синдром CHARGE глазами детского эндокринолога: клинический случай. Вопросы современной педиатрии. 2024;23(6):509–515. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i6.2833>

509

Kristina D. Kokoreva^{1, 2}, Natalia N. Volevodz^{1, 2}¹ Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation² Moscow Regional Research and Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirovsky, Moscow, Russian Federation

CHARGE Syndrome from Pediatric Endocrinologist Perspective: Clinical Case

Background. CHARGE syndrome is an autosomal dominant disease with population frequency of 1 case per 8500–15,000 newborns. The cause of this disease is nucleotide changes in the CHD7 gene. The “major” criteria for the syndrome are eye coloboma, choanal atresia or stenosis, midline defects (cleft lip and/or palate), and congenital malformations of outer, middle, and inner ear. CHARGE syndrome is characterized by significant clinical polymorphism complicating its diagnosis. **Clinical case description.** The boy, 5 years old, has been referred to endocrinologist due to unilateral cryptorchidism since birth. We have revealed face asymmetry, auricles abnormalities, hypoplastic scrotum and absence of one testicle in the scrotum during examination. Retinal coloboma, bilateral hearing loss, operated cleft lip and palate, difficulties with feeding, chewing, and swallowing, mental retardation and facial paralysis were also noted. CHARGE syndrome was clinically diagnosed, and later it was confirmed by molecular genetic testing: previously described pathogenic heterozygous nucleotide variant chr8:60838202C>T (HG38) in exon 19 of the CHD7 gene was revealed. **Conclusion.** Manifestations of CHARGE syndrome vary from patient to patient, thus, molecular genetic confirmation of the diagnosis is crucial. Patients with CHARGE syndrome require follow-up by multi-disciplinary team, and the endocrinologist is usually admitted with complaints on growth retardation, delayed puberty, cryptorchidism and hypoplastic external genitalia. It is possible to suspect hypogonadotropic hypogonadism in a boy with CHARGE syndrome at pre-pubertal age in case of its combination with one- or bilateral cryptorchidism, hypoplastic external genitalia and low inhibin B level.

Keywords: CHARGE syndrome, CHD7 gene, choanal atresia, coloboma, semicircular canals aplasia, hypogonadotropic hypogonadism, anosmia, inhibin B, clinical case

For citation: Kokoreva Kristina D., Volevodz Natalia N. CHARGE Syndrome from Pediatric Endocrinologist Perspective: Clinical Case. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2024;23(6):509–515. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i6.2833>

ОБОСНОВАНИЕ

Синдром CHARGE (синдром Хиттнер – Холла) — заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования и популяционной частотой 1 случай на 8500–15000 новорожденных [1, 2]. Аутосомно-доминантное наследование предполагает, что этот синдром распространен среди лиц мужского и женского пола с одинаковой частотой [3]. В большинстве случаев заболевание наследуется спорадически и возникает по причине изменений нуклеотидной последовательности *de novo*, однако описаны и семейные формы синдрома [4, 5].

Первое описание синдрома было опубликовано в 1979 г. независимо двумя американскими врачами — окулистом Хелен Хиттнер (H.M. Hittner) и соавт. [6] и генетиком Брайаном Холлом (B.D. Hall) [7]. Х. Хиттнер и соавт. описали 10 детей с колобомой, микрофтальмом, врожденными пороками сердца, задержкой развития, парезом лицевого нерва, нарушением глотания и пороками развития наружного уха с глухотой [6]. Б. Холл описал 17 пациентов из разных семей с врожденной атрезией хоан (атрезия — полное отсутствие естественных отверстий или каналов), у большинства из которых отмечались задержка умственного развития, постнатальная задержка роста, крипторхизм и/или микропенис у мальчиков (менее 2,5 см), небольшие уши, пороки сердца, микрогнатия, микроцефалия и колобома глаз [7]. Ученый предположил, что эти состояния ассоциированы между собой и являются проявлениями специфического синдрома [7]. У всех пациентов, описанных Х. Хиттнер и соавт. и Б. Холлом, были выявлены пороки развития хоан и колобома глаз, в связи с чем эти состояния стали рассматривать как обязательные диагностические критерии синдрома. Однако со временем стало понятно, что фенотип таких пациентов крайне вариателен.

В 1981 г. клиническим генетиком R. Pagon и соавт. было предложено название синдрома, которым мы пользуемся до сих пор. Оно представляет собой акроним, который образован в результате сложения первых букв названий некоторых клинических проявлений синдрома: **С** — Coloboma (колобома), **Н** — Heart defect (аномалии сердечно-сосудистой системы), **А** — Atresia choanae (атрезия хоан), **Р** — Retarded growth and development (задержка роста и развития), **Г** — Genital abnormality (гипогонадизм), **Е** — Ear abnormality (нарушение строения органа слуха и тугоухость) [8]. Диагноз «синдром CHARGE» предлагалось считать подтвержденным при выявлении у пациента 4 состояний из 6 упомянутых [8]. В дальнейшем критерии диагностики неоднократно пересматривались. Так, в 1998 г. K.D. Blake и соавт. предложили «большими» критериями синдрома считать колобому с микрофтальмом и без него, пороки развития хоан, нарушение работы черепных нервов, пороки развития органа слуха, а гипоплазированные гениталии, пороки сердечно-сосудистой системы, задержку роста, расщелину губы и неба, трахеопищеводную фистулу и лицевой дисморфизм считать «малыми» критериями. По мнению K.D. Blake и соавт., аномалии развития почек, конечностей, костно-мышечной системы, гипоплазия вилочковой и парашитовидных желез относятся к второстепенным критериям синдрома [8]. В 2005 г. A. Verloes предложил различать типичную, атипичную и парциальную (неполную) форму синдрома CHARGE [9]. Из «больших» критериев он предложил исключить дисфункцию черепных нервов и аномалии строения наружного и среднего уха, оставив только колобому, атрезии хоан и недостаточное развитие органа равновесия во внутреннем ухе [9].

В настоящее время используются «большие» диагностические критерии, предложенные C.L. Hale и соавт.

в 2016 г. [10], в числе которых хориоретинальная колобома или колобома диска зрительного нерва, атрезия или стеноз хоан, расщелина губы или губы и неба, аномалии строения наружного, среднего уха или недостаточное развитие полукружных каналов вплоть до аплазии, и патогенные изменения нуклеотидной последовательности гена *CHD7*, кодирующего хеликазу, участвующую в формировании и структуризации хроматина. Однако указанные состояния из группы «больших» критериев наблюдаются не у всех пациентов с синдромом CHARGE [1, 10–13]. Дисфункцию черепных нервов, клинически проявляющуюся прогрессирующим снижением слуха, нарушением обоняния, нарушением глотания, жевания, парезом половины лица и сухостью рта, C.L. Hale и соавт. предложили считать «малыми» диагностическими критериями вместе с пороками развития головного мозга, такими как гипоплазия мозолистого тела, моста, нижнего отдела червя мозжечка, аномалия Арнольда – Киари I, задержкой умственного развития, расстройствами аутистического спектра, гипогонадотропным гипогонадизмом, дефицитом гормона роста, вторичным гипотиреозом, вторичной надпочечниковой недостаточностью, врожденными пороками развития сердечно-сосудистой системы, пищевода, почек, скелета и конечностей [10]. Диагноз считается подтвержденным, согласно критериям C.L. Hale и соавт. [10], если у пациента имеются как минимум два состояния из группы «больших» критериев и одно состояние из группы «малых» критериев. У пациентов с синдромом CHARGE могут отмечаться мигрень, эпилепсия, катаракта, отслойка сетчатки, выраженный сколиоз, дополнительные пальцы или фаланги, отсутствие или недоразвитие одного или нескольких пальцев верхних или нижних конечностей, складки шеи, дополнительные или недоразвитые соски, грыжа пупочного канатика и микрофтальмия, однако ни одно из этих состояний не является диагностическим критерием синдрома [14].

По последним данным, кроме нуклеотидных замен в гене *CHD7*, с синдромом CHARGE ассоциированы патогенные гетерозиготные изменения нуклеотидной последовательности в гене *SEMA3E*, кодирующем белок из семейства семафоринов, который, в свою очередь, влияет на гонадотропин-рилизинг-гормон-секретирующие нейроны [15]. При этом даже у пациентов с одинаковым генетическим дефектом могут отмечаться различные проявления синдрома [4].

Необходимость представления данного клинического случая синдрома продиктована редкостью и выраженным клиническим полиморфизмом заболевания, а также необходимостью информирования врачей об эндокринных нарушениях и возможностях предварительной диагностики гипогонадизма у мальчиков с синдромом CHARGE в допубертатном возрасте.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

На амбулаторный прием к детскому эндокринологу поступил мальчик, возраст 5 лет 1 мес. Жалобы (со слов родителей) на дефицит массы тела, нарушение глотания, жевания, задержку умственного развития, отсутствие одного яичка в мошонке.

Анамнез болезни

С рождения у ребенка расщелина губы и неба, по поводу которой неоднократно оперирован. На первом году жизни диагностированы колобома сетчатки, задержка умственного развития и тугоухость, по поводу чего установлены кохлеарные импланты с двух сторон.

Анамнез жизни

Мальчик родился на 36-й нед беременности с длиной тела 56 см, массой 4300 г. В течение первого года жизни находился на зондовом питании в связи с трудностями в кормлении, связанными с формированием, пережевыванием пищевого комка и глотанием.

Наследственный анамнез

У родителей и сибсов клинических проявлений, указанных выше, не отмечалось. Брак неблизкородственный. Целевой (среднеродительский) рост (mid parental target height) — 183,5 см (0,93 SD).

Физикальная диагностика

При осмотре рост мальчика составлял 103 см ($-1,1$ SD). Задержки роста не выявлено, однако отмечен выраженный дефицит массы тела — 13,5 кг (SDS IMT = $-2,5$ SD). Имелся односторонний парез лицевого нерва, что при осмотре проявлялось асимметрией половины лица. Также отмечены низкопосаженные ротированные уши и гипертелоризм (см. рисунок). Половая формула по Таннер I, гипоплазия мошонки, правое яичко размером 1 мл — в мошонке, левое яичко в мошонке не определялось, кавернозные тела нормального размера.

Лабораторное и инструментальное обследование

В биохимическом профиле крови отклонений не выявлено: глюкоза — 4,3 ммоль/л (норма до 6,1), холестерин — 3,71 ммоль/л (норма до 5,2), аланин-аминотрансфераза — 15,6 Ед/л (норма до 40), аспартат-аминотрансфераза — 37 Ед/л (норма до 40). Исследован тиреоидный профиль: тиреотропный гормон — 3,7 мкМЕ/мл (норма 0,4–4), Т4 свободный — 15,7 пмоль/л (норма 12,3–22,8). Из других гормональных показателей исследовали концентрацию кортизола, базальный уровень которого составил 372 нмоль/л (норма 150–550 нмоль/л), ингибин В — 20 пг/мл (норма 25–130 пг/мл).

По результатам ультразвукового исследования органов мошонки левое яичко в мошонке и по ходу пахового канала не определялось. Эхокардиография — без патологии.

Предварительный диагноз

На основании сочетания колобомы сетчатки с тугоухостью, расщелиной губы и неба, аномалией строения ушных раковин, трудностями в кормлении, жевании и глотании, задержкой умственного развития, односторонним крипторхизмом, парезом лицевого нерва был заподозрен синдром CHARGE.

Динамика и исходы

Для подтверждения диагноза проведено исследование гена *CHD7* (NM 017780.4) методом секвенирования нового поколения. В 19 экзоне гена обнаружен ранее неоднократно описанный (PMID: 29179815, PMID: 18089695, PMID: 29300383) гетерозиготный вариант (*HG38, chr8:60838202C>T, c.4480C>T*), приводящий к формированию стоп-кодона и преждевременной терминации трансляции *p.Arg1494Ter(rs587783442)*. Таким образом, диагноз синдрома CHARGE был подтвержден.

Прогноз

Продолжительность жизни пациентов с синдромом CHARGE сильно варьирует. Наиболее высокая младенческая смертность отмечается среди пациентов с пороком развития хоан, врожденными пороками сердца, тра-

Рисунок. Мальчик, возраст 5 лет, с синдромом CHARGE

Figure. The boy, 5 years old, with CHARGE syndrome



Примечание. Отмечаются асимметрия лица и аномалия строения наружного уха: низкопосаженные ротированные укороченные уши, мочки отсутствуют, внешние завитки не сформированы. Источник: Кокорева К.Д., 2024.

Note. Facial asymmetry and external ear anomaly are noted: low rotated shortened ears, no lobes, external curls are not formed. Source: Kokoreva K.D., 2024.

хеи, пищевода, нарушениями глотания и жевания [16]. При спорадической мутации *de novo* (как, вероятно, в описанном нами случае) риск рождения еще одного ребенка с синдромом CHARGE в семье не превышает общепопуляционный. При наследовании патологического варианта гена *CHD7* от одного из родителей риск рождения еще одного ребенка в семье с данной патологией составляет 50%.

ОБСУЖДЕНИЕ

Из «больших» критериев синдрома CHARGE (по С.Л. Нале и соавт. [10]) у мальчика отмечены колобома сетчатки, расщелина губы и неба, аномалия строения наружного уха и патогенный ранее описанный вариант гена *CHD7*. Таким образом, пациент соответствовал четырем «большим» критериям синдрома CHARGE, тогда как для установления диагноза достаточно двух. При этом атрезия хоан, которая имеется у каждого второго ребенка с синдромом CHARGE [8, 17], у нашего пациента не обнаружена.

Из «малых» критериев синдрома у нашего пациента выявлены нарушение слуха, потребовавшее установки кохлеарных имплантов, задержка умственного развития, сложности с кормлением, глотанием и жеванием по причине дисфункции черепных нервов. В числе «малых» критериев синдрома CHARGE упоминается гипопитуитаризм с вторичным гипогонадизмом. Гипоплазия мошонки и левосторонний крипторхизм могут являться симптомами гипогонадотропного гипогонадизма. Кроме того, выявленное у нашего пациента изменение нуклеотидной последовательности гена *CHD7* было ранее описано у двух девочек с синдромом CHARGE, у одной из которых отмечалось неполное половое развитие [18]. Возраст второй пациентки (6 лет) не позволял установить гипогонадизм, однако гипоплазия половых губ у нее не выявлена. У мальчиков до достижения пубертата гипогонадизм может быть подтвержден при обнаружении низкой концентрации ингибина В, что свидетельствует о недоразвитии клеток Сертоли [19, 20].

У нашего пациента низкая концентрация ингибина В сочеталась с гипоплазированной мошонкой и односторонним крипторхизмом. Таким образом, гипогонадизм высоковероятен [19, 20]. Знание об этом позволит по

достижении пациентом 12-летнего возраста [19] (среднего возраста наступления полового развития у мальчиков) при отсутствии спонтанного пубертата вовремя инициировать терапию гонадотропинами или смесью эфиров тестостерона. По поводу одностороннего крипторхизма мальчик был направлен на консультацию к хирургу.

У пациента мы также провели исследование тиреоидного статуса для исключения первичного или вторичного гипотиреоза вследствие гипоталамо-гипофизарной недостаточности. Известно, в частности, что снижение функции щитовидной железы имеется у 12–18% пациентов с синдромом CHARGE [17]. Также исследовали биохимический профиль крови (уровень глюкозы) и концентрацию базального кортизола с целью исключения надпочечниковой недостаточности — еще одного возможного эндокринного компонента синдрома CHARGE [17].

Задержка роста отмечается у 70% пациентов с CHARGE-синдромом, из них у 15% по причине дефицита гормона роста [17]. Рандомизированные клинические испытания эффективности соматотропина в таких случаях ранее не проводили, однако результа-

ты систематического обзора позволяют считать терапию рекомбинантным гормоном роста у пациентов с CHARGE-синдромом эффективной и безопасной [21]. У описанного нами пациента задержка роста не отмечена (SDS роста –1,1 SD) [8, 17].

За последние годы в российской медицинской литературе опубликовано несколько клинических описаний детей с синдромом CHARGE (см. таблицу) [5, 22–25]. Пациенты обращались к врачам различных специальностей в силу имеющихся у них патологий различных органов и систем (органов слуха, зрения, обоняния, половых органов и т.д.), что указывает на необходимость ведения таких пациентов междисциплинарной командой врачей и повышения настороженности оториноларингологов, эндокринологов, офтальмологов, гастроэнтерологов, кардиологов в отношении своевременной диагностики синдрома CHARGE. Кроме того, представленные в таблице данные наглядно иллюстрируют клинический полиморфизм синдрома CHARGE. В то же время ни в одном из двух опубликованных эндокринологами клинических случаев [5, 23] вопросы предварительной диагностики гипо-

Таблица. Клинические описания российских пациентов с синдромом CHARGE

Table. Clinical descriptions of Russian patients with CHARGE syndrome

Авторы, год публикации	«Большие» критерии синдрома (согласно Hale C.L. и соавт. [10])	«Малые» критерии синдрома (согласно Hale C.L. и соавт. [10])	Цель описания клинического случая	Специальность врача, описавшего клинический случай
Дайхес Н.А. и соавт., 2022 [22]	1) Двусторонняя колобома хориоидеи и диска зрительного нерва; 2) дисплазия полукружных каналов; 3) гетерозиготная нуклеотидная замена в гене <i>CHD7</i> pArg.157	Парез лицевого нерва, крипторхизм, задержка роста, психомоторного и речевого развития, двусторонняя тугоухость, носитель трахеостомы, гастростомы	Ранняя диагностика заболевания в возрасте 4 мес жизни на основании клинической картины. Диагноз подтвержден результатами генетического исследования	Оториноларинголог
Хабибуллина Д.А. и соавт., 2021 [5]	1) Колобома; 2) гетерозиготная нуклеотидная замена с.6193C>T;p.R2065C в гене <i>CHD7</i>	Аносмия, гипогонадотропный гипогонадизм	Семейная форма синдрома. Клинический полиморфизм заболевания при одной и той же нуклеотидной замене у родственников одной семьи	Эндокринолог
Бражко Ю.А. и соавт., 2021 [23]	1) Маленькие, неправильной формы ушные раковины; 2) гетерозиготная нуклеотидная замена в донорском сайте сплайсинга 18с.4353+1G>T в гене <i>CHD7</i>	Задержка психомоторного и речевого развития, микропенис, крипторхизм, неспособность пережевывать пищу	Сочетание синдрома CHARGE с сахарным диабетом 1-го типа, не описанное ранее в медицинской литературе, а также низкая потребность в инсулине	Эндокринолог
Бурякова С.И., Пуйда С.А., 2021 [25]	1) Колобома; 2) атрезия хоаны; 3) низкорасположенные anomalно сформированные ушные раковины	Врожденный порок сердца	Возможности пренатальной диагностики синдрома	Врач ультразвуковой диагностики
Левиашвили Ж.Г., 2020 [24]	1) Колобома сосудистой оболочки и диска зрительного нерва; 2) порок развития ушных раковин	Двусторонняя гипоплазия почек, микропенис, крипторхизм, открытый овальный проток, двусторонняя нейросенсорная тугоухость, задержка роста и психоречевого развития, парез лицевого нерва, полифалангия	Множественные пороки развития	Оториноларинголог

гонадизма у мальчиков в допубертате не обсуждались. Д.А. Хабибуллина и соавт. [5] описали девочку пубертатного возраста с нарушением обоняния и задержкой полового развития. Ю.А. Бражко и соавт. [23] представили клинический случай сочетания синдрома CHARGE с сахарным диабетом 1-го типа. Таким образом, представленный нами клинический случай является уникальным для российской медицинской литературы описанием мальчика допубертатного возраста с синдромом CHARGE, у которого проводилась предварительная диагностика гипогонадизма путем оценки концентрации ингибина В.

Дифференциальная диагностика

В круг заболеваний, с которыми, по нашему мнению, следует проводить дифференциальную диагностику синдрома CHARGE, включают нормосмический врожденный изолированный гипогонадотропный гипогонадизм и гипогонадизм с нарушением обоняния, синдром Ди Джорджи (синдром делеции 22q11.2), синдром Тричера – Коллинза – Франческетти и синдром Кабуки.

Синдром Кальмана

Связь между врожденным изолированным гипогонадотропным гипогонадизмом и синдромом CHARGE стала очевидной после установления генетической природы последнего в 2004 г. [26]. Выяснилось, в частности, что развитие этих заболеваний вызвано изменениями нуклеотидной последовательности гена *CHD7*, локализованного на 8-й хромосоме (регион 8q12.1) и кодирующего белок, отвечающий за организацию хроматина. Если нарушения нуклеотидной последовательности приводят к изменению аминокислотного состава белка, т.е. при возникновении мутаций типа «миссенс», развивается синдром Кальмана — клинический подтип изолированного врожденного гипогонадотропного гипогонадизма, протекающий с сочетанием гипогонадизма и ано- или гипосмии [19].

У пациентов с синдромом Кальмана могут отмечаться те же признаки, что и при синдроме CHARGE, — тугоухость, нарушение зрения, пороки развития конечностей и почек, однако сочетание множественных врожденных пороков развития со стороны нерепродуктивных органов для детей с синдромом Кальмана нехарактерно [1, 27]. При изменениях нуклеотидной последовательности гена *CHD7* по типу нонсенс-мутации, что приводит к образованию более короткого белка, развивается синдром CHARGE [28]. У пациентов с данным синдромом может отмечаться гипогонадизм с аносмией — в таком случае синдром Кальмана считают одним из проявлений синдрома CHARGE [1].

Изменения нуклеотидной последовательности гена *SEMA3E*, обнаруженные как у больных с синдромом CHARGE, так и у пациентов с синдромом Кальмана [29], также свидетельствуют о единой генетической природе этих заболеваний.

Синдром Ди Джорджи

Синдром Ди Джорджи представляет собой сочетание гипопаратиреоза с пороком развития сердечно-сосудистой системы и иммунодефицитом со сниженным количеством Т-лимфоцитов из-за гипо- или аплазии тимуса. Обычно диагноз устанавливают в раннем возрасте на основании гипокальциемических судорог. Вследствие тяжелого иммунодефицита такие дети страдают от генерализованных инфекций [30], а из пороков внутренних органов чаще всего отмечается тетрада Фалло [31]. Заболевание ассоциировано с изменениями нуклеотид-

ной последовательности в гене *TBX1*, участвующем в синтезе фактора транскрипции Т-Box-1 [32].

Из сходных симптомов с синдромом CHARGE у детей с синдромом Ди Джорджи можно выделить врожденные пороки сердца, задержку роста, расщелину губы и неба и задержку психомоторного развития. Аплазия тимуса у детей с синдромом CHARGE обнаруживается в 1–2% случаев [17], так же как и лимфопения с гипокальциемией [30]. В 1998 г. K.D. Blake и соавт. считали гипоплазию тимуса и паращитовидных желез второстепенными критериями синдрома [8]. В диагностических критериях синдрома CHARGE, предложенных позднее [9, 10], данные состояния не упоминаются.

Синдром Тричера – Коллинза – Франческетти

Синдром Тричера – Коллинза – Франческетти (СТКФ) — редкое заболевание с распространенностью 1 случай на 25–50 тыс. новорожденных, наследуется аутосомно-доминантно. Для СТКФ характерен специфический лицевой дисморфизм: отсутствие ушей, гипоплазия скуловых костей, гипоплазия инфраорбитального края, микротия. Из признаков, которые описаны и при синдроме CHARGE, у детей с СТКФ могут отмечаться колобома, глухота и билатеральная атрезия хоан. В большинстве случаев диагноз устанавливается сразу после рождения на основании специфического лицевого дисморфизма. Интеллект у большинства детей с СТКФ сохранен. Развитие заболевания обусловлено патогенными вариантами гена *TCOF1*, который кодирует ядерный белок Treacle. Для СТКФ характерны высокая пенетрантность, то есть симптомы болезни будут у 90% носителей патогенного варианта указанного гена, но различная экспрессивность, что клинически проявится в симптомах различной выраженности у пациентов из одной семьи [33]. У 18% мальчиков с СТКФ отмечается крипторхизм, у 9% — микропенис [34].

Синдром Кабуки

У детей с синдромом Кабуки в числе состояний, которые описаны при синдроме CHARGE, упоминаются пороки развития ушных раковин, задержка роста и психомоторного развития, пороки сердца и сосудов, гипогонадизм с крипторхизмом, потеря слуха, расщелина губы и неба [35, 36, 37]. Кроме того, для синдрома Кабуки, как и для синдрома CHARGE, характерен выраженный полиморфизм клинических проявлений. В этой связи решающее значение в дифференциальной диагностике данных состояний имеет молекулярно-генетическое исследование: при синдроме Кабуки выявляют изменения нуклеотидной последовательности в генах *KMT2D* и *KDM6A* [35].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром CHARGE — редкое заболевание, ассоциированное с нарушением нуклеотидной последовательности гена *CHD7*, которое сопровождается образованием стоп-кодона и приводит к прекращению трансляции белка. К «большим» критериям синдрома CHARGE, кроме патогенной замены нуклеотидов в гене *CHD7*, относят атрезию или стеноз хоан, расщелину губы и/или неба, колобому органа зрения, аномалию строения наружного, среднего и внутреннего уха, в том числе гипоплазию полукружных каналов. Такие пациенты должны находиться под наблюдением междисциплинарной команды специалистов. Из эндокринных нарушений у детей с синдромом CHARGE возможно развитие первичного или вторичного гипотиреоза, дефицита гормона роста, надпочечниковой недостаточности. Гипогонадотропный

гипогонадизм у мальчиков с синдромом CHARGE может быть заподозрен еще в нейтральном периоде — периоде между мини-пубертатом и пубертатом — на основании крипторхизма, гипоплазии мошонки и низкого уровня ингибина В. При отсутствии самостоятельной инициации полового развития в декретированные сроки таким пациентам показана терапия половыми гормонами или гонадотропинами.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

Получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию клинического случая и фотографий ребенка от матери пациента (дата подписания: 21.07.2024).

INFORMED CONSENT

Patient's mother has signed written voluntary informed consent on publication of clinical case and child's photos (signed on 21.07.2024).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Молекулярно-генетическое исследование проведено с использованием денежных средств, предоставленных благотворительным фондом поддержки и развития филантропии «КАФ»¹.

- 1 Благотворительный фонд развития филантропии «КАФ» 24 марта 2022 г. внесен в реестр некоммерческих организаций, выполняющих функции иностранного агента.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Xu C, Cassatella D, van der Sloot AM, et al. Evaluating CHARGE syndrome in congenital hypogonadotropic hypogonadism patients harboring CHD7 variants. *Genet Med*. 2018;20(8):872–881. doi: <https://doi.org/10.1038/gim.2017.197>
2. Qin Z, Su J, Li M, et al. Clinical and Genetic Analysis of CHD7 Expands the Genotype and Phenotype of CHARGE Syndrome. *Front Genet*. 2020;11:592. doi: <https://doi.org/10.3389/FGENE.2020.00592/BIBTEX>
3. Usman N, Sur M. CHARGE Syndrome. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559199>. Accessed on November 27, 2024.
4. Delahaye A, Sznajder Y, Lyonnet S, et al. Familial CHARGE syndrome because of CHD7 mutation: clinical intra- and interfamilial variability. *Clin Genet*. 2027;72(2):112–121. doi: <https://doi.org/10.1111/J.1399-0004.2007.00821.X>
5. Хабибуллина Д.А., Калинин Н.Ю., Егорова С.В. и др. Семейный случай гипогонадотропного гипогонадизма как проявление синдрома CHARGE // *Проблемы эндокринологии*. — 2021. — Т. 67. — № 3. — С. 68–72. — doi: <https://doi.org/10.14341/PROBL12748> [Khabibullina DA, Kalinchenko NYu, Egorova SV, et al. Familial case of hypogonadotropic hypogonadism as the CHARGE syndrome manifestation. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(3): 68–72. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.14341/PROBL12748>]
6. Hittner HM, Hirsch NJ, Kreh GM, Rudolph AJ. Colobomatous microphthalmia, heart disease, hearing loss, and mental retardation. A syndrome. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1979;16(2):122–128. doi: <https://doi.org/10.3928/0191-3913-19790301-10>
7. Hall BD. Choanal atresia and associated multiple anomalies. *J Pediatr*. 1979;95(3):395–398. doi: [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(79\)80513-2](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(79)80513-2)
8. Blake K, Davenport S, Hall B, et al. Charge association: An update and review for the primary pediatrician. *Clin Pediatr (Phila)*. 1998;37(3):159–174. doi: <https://doi.org/10.1177/000992289803700302>
9. Verloes A. Updated diagnostic criteria for CHARGE syndrome: A proposal. *Am J Med Genet*. 2005;133(3):306–308. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.30559>

FINANCING SOURCE

Molecular genetic testing was performed by means provided by the charitable foundation for philanthropy development “CAF”.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Not specified.

ВКЛАД АВТОРОВ

К.Д. Кокорева — амбулаторное ведение пациента, сбор и анализ клинических данных, написание чернового варианта рукописи.

Н.Н. Волеводз — редактирование рукописи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Kristina D. Kokoreva — outpatient management, clinical data collection and analysis, manuscript draft writing.

Natalia N. Volevodz — manuscript editing.

ORCID

К.Д. Кокорева

<https://orcid.org/0000-0001-6472-7442>

Н.Н. Волеводз

<https://orcid.org/0000-0001-6470-6318>

10. Hale CL, Niederriter AN, Green GE, et al. Atypical phenotypes associated with pathogenic CHD7 variants and a proposal for broadening CHARGE syndrome clinical diagnostic criteria HHS Public Access. *Am J Med Genet A*. 2076;170(2):344–354. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37435>
11. Aramaki M, Uda T, Kosaki R, et al. Phenotypic spectrum of CHARGE syndrome with CHD7 mutations. *J Pediatr*. 2006;148(3):410–414. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2005.10.044>
12. Sanlaville D, Verloes A. CHARGE syndrome: an update. *Eur J Hum Genet*. 2007;15(4):389–399. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201778>
13. Jongmans MCJ, Admiraal RJ, Van Der Donk KP, et al. CHARGE syndrome: the phenotypic spectrum of mutations in the CHD7 gene. *J Med Genet*. 2006;43(4):306–314. doi: <https://doi.org/10.1136/JMG.2005.036061>
14. Kirk J. CHARGE syndrome: major and minor medical diagnostic criteria plus later onset features. In: *The CHARGE Information Pack for Practitioners*. 2013. 3 p. Available online: <https://www.chargesyndrome.org/wp-content/uploads/2016/03/CHARGE-Factsheet-3-Clinical-Diagnosis-and-features.pdf>. Accessed on November 27, 2024.
15. Song X. Identification of a novel heterozygous missense mutation of SEMA3E (c.1327G>A; p. Ala443Thr) in a labor induced fetus with CHARGE syndrome. *Mol Genet Genomic Med*. 2020;8(1):2020. doi: <https://doi.org/10.1002/MGG3.1034>
16. Zentner GE, Layman WS, Martin DM, Scacheri PC. Molecular and phenotypic aspects of CHD7 mutation in CHARGE syndrome. *Am J Med Genet A*. 2010;152(3):674–686. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33323>
17. Hartshorne TS, Hefner MA, Blake KD. *CHARGE-syndrome*. 2nd edn. Plural Publishing, Inc.; 2021.
18. Okuno H, Mihara FR, Ohta S, et al. CHARGE syndrome modeling using patient-iPSCs reveals defective migration of neural crest cells harboring CHD7 mutations. *Elife*. 2017;6:e21114. doi: <https://doi.org/10.7554/eLife.21114.001>
19. Boehm U. Expert consensus document: European Consensus Statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism-

- pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2015;11(9):547–564. doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.112>
20. Grinspon RP. Sertoli cell markers in the diagnosis of paediatric male hypogonadism. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2012; 25(1-2):3–11. doi: <https://doi.org/10.1515/JPEM-2011-0453/MACHINEREADABLECITATION/RIS>
21. Dijk DR, Bocca G, van Ravenswaaij-Arts CM. Growth in CHARGE syndrome: Optimizing care with a multidisciplinary approach. *J Multidiscip Healthc*. 2019;12:607–620. doi: <https://doi.org/10.2147/JMDH.S175713>
22. Дайхес Н.А., Зеликович Е.И., Балакина А.В. и др. Особенности диагностики и ведения ребенка с CHARGE-синдромом // *Российская оториноларингология*. — 2022. — Т. 21. — № 3. — С. 112–121. — doi: <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2022-3-112-121> [Daikhes NA, Zelikovich EI, Balakina AV, et al. Peculiarities of diagnostics and management of a child with CHARGE syndrome. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2022;21(3):112–121. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2022-3-112-121>]
23. Бражко Ю.А., Кураева Т.Л., Емельянов А.О. и др. CHARGE синдром у ребенка с сахарным диабетом. Взаимное влияние // *Достижения науки в практику детского эндокринолога: онлайн-конференция с международным участием по орфанным и детским эндокринным заболеваниям, 4–5 декабря 2021 г. Постерная сессия*. [Brazhko YuA, Kuraeva TL, Emel'yanov AO, et al. CHARGE sindrom u rebenka s sakharnym diabetom. Vzaimnoe vliyaniye. *Dostizheniya nauki v praktiku detskogo endokrinologa: Online Conference with International Participation on Orphan and Pediatric Endocrine Diseases, December 4–5, 2021. Poster Session*. (In Russ).] Доступно по: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/all/EVENTS2021/conference_04-12/01.pdf. Ссылка активна на 27 ноября 2024.
24. Левиашвили Ж.Г., Савенкова Н.Д., Горкина О.К. и др. CHARGE-синдром // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2020. — Т. 65. — № 1. — С. 116–121. — doi: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-1-116-121>. [Leviashvili JG, Savenkova ND, Gorkina OK, et al. CHARGE syndrome. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2020;65(1):116–121. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-1-116-121>]
25. Бурякова С.И., Пуйда С.А. Пренатальная диагностика CHARGE-синдрома // *Пренатальная диагностика*. — 2021. — Т. 20. — № 4. — С. 321–327. — doi: <https://doi.org/10.21516/2413-1458-2021-20-4-321-327> [Buryakova SI, Puyda SA. Prenatal diagnosis of CHARGE syndrome. *Prenatal Diagnosis*. 2021;20(4):321–327. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.21516/2413-1458-2021-20-4-321-327>]
26. Vissers LELM, Admiraal R, Hurst JA, De Vries BBA. Mutations in a new member of the chromodomain gene family cause CHARGE syndrome. *Nat Genet*. 2024;36(9):955–957. doi: <https://doi.org/10.1038/NG1407>
27. Кокорева К.Д. Врожденный изолированный гипогонадотропный гипогонадизм: клинический полиморфизм и молекулярно-генетическая гетерогенность: дис. ... канд. мед. наук. — М.; 2023. — 126 с. [Kokoreva KD. Vrozhdennyi izolirovannyi gipogonadotropnyi gipogonadizm: klinicheskii polimorfizm i molekulyarno-geneticheskaya geterogennost'. [abstract of dissertation]. Moscow; 2023. 126 p. (In Russ).]
28. Marcos S, Sarfati J, Leroy C, et al. The prevalence of CHD7 missense versus truncating mutations is higher in patients with Kallmann syndrome than in typical CHARGE patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(10):E2138–E2143. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2110>
29. Käsäkoski J, Fagerholm R, Laitinen EM, et al. Mutation screening of SEMA3A and SEMA7A in patients with congenital hypogonadotropic hypogonadism. *Pediatr Res*. 2014;75(5): 641–644. doi: <https://doi.org/10.1038/pr.2014.23>
30. Jyonouchi S, McDonald-McGinn DM, Bale S, et al. CHARGE Syndrome and Chromosome 22q11.2 Deletion Syndrome: A Comparison of Immunologic and Non-Immunologic Phenotypic Features. *Pediatrics*. 2009;123(5):e871. doi: <https://doi.org/10.1542/PEDS.2008-3400>
31. Sánchez N, Hernández M, Cruz JP, Mellado C. Phenotypic spectrum of neonatal charge syndrome. *Rev Chil Pediatr*. 2019; 90(5):533–538. doi: <https://doi.org/10.32641/rchped.v90i5.1080>
32. Papaioannou VE. The T-box gene family: emerging roles in development, stem cells and cancer. *Development*. 2014;141(20):3819–3833. doi: <https://doi.org/10.1242/DEV.104471>
33. Петруничев А.Ю., Барсуков А.Ф., Воронов В.А. Семейный случай синдрома Франческетти (OMIM 154500) с тяжелым поражением среднего уха // *Российская оториноларингология*. — 2019. — Т. 18. — № 100. — С. 96–101. — doi: <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-3-96-101> [Petrunichev AYu, Barsukov AF, Voronov VA. A family case of Franceschetti syndrome (OMIM 154500) with severe lesions of the middle ear. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2019;18(3):96–101. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-3-96-101>]
34. Beaumont CA, Dunaway DJ, Padwa BL, et al. Extracraniofacial anomalies in Treacher Collins syndrome: A multicentre study of 248 patients. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2021;50(11):1471–1476. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2021.03.001>
35. Бенина А.Р., Меликян М.А. Врожденный гиперинсулинизм в составе синдрома Кабуки // *Проблемы Эндокринологии*. — 2022. — Т. 68. — № 5. — С. 91–96. — doi: <https://doi.org/10.14341/PROBL13145-10339> [Benina AR, Melikyan MA. Congenital hyperinsulinism as a part of Kabuki syndrome. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(5):91–96. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.14341/probl13145>]
36. Кондратенко И.В., Суспицын Е.Н., Вахлярская С.С. и др. Синдром Кабуки // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. — 2017. — Т. 16. — № 4. — С. 75–83. — doi: <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2017-16-4-75-83> [Kondratenko IV, Suspitsin EN, Vakhlyarskaya SS, et al. Kabuki syndrome. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2017;16(4):75–83. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2017-16-4-75-83>]
37. Di Candia F, Fontana P, Paglia P, et al. Clinical heterogeneity of Kabuki syndrome in a cohort of Italian patients and review of the literature. *Eur J Pediatr*. 2022;181(1):171–187. doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-021-04108-w> / Published

Э.Т. Амбарчян¹, В.В. Иванчиков¹, А.Д. Алексеева¹, О.Б. Гордеева¹, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2}¹ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБОУ ВО «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация² РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Пироговский Университет), Москва, Российская Федерация

Современные возможности терапии гнездной алопеции

Контактная информация:

Амбарчян Эдуард Тигранович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением дерматологии НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБОУ ВО «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки России

Адрес: 117593, Москва, Литовский бульвар, д. 1а, тел.: +7 (915) 400-00-02, e-mail: edo_amb@mail.ru

Статья поступила: 03.10.2024, принята к печати: 16.12.2024

Гнездная алопеция — хроническое генетически детерминированное воспалительное аутоиммунное заболевание, протекающее с поражением волосяных фолликулов, приводящим к временному или стойкому нерубцовому выпадению волос. Для лечения зарегистрированы ингибиторы янус-киназы, позволяющие персонализировать терапию и повысить ее эффективность за счет купирования симптомов и положительного влияния на качество жизни пациентов. Эта группа препаратов рассматривается в качестве основы терапии тяжелых форм гнездной алопеции. Обсуждается проблема развития рецидивов после отмены ингибиторов янус-киназы, а также безопасность длительной поддерживающей терапии препаратами этого класса.

Ключевые слова: гнездная алопеция, ингибиторы янус-киназы, JAK, тофацитиниб, барицитиниб, аброцитиниб, ритлцитиниб, JAK/STAT

Для цитирования: Амбарчян Э.Т., Иванчиков В.В., Алексеева А.Д., Гордеева О.Б., Намазова-Баранова Л.С. Современные возможности терапии гнездной алопеции. *Вопросы современной педиатрии*. 2024;23(6):516–522. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i6.2825>

ВВЕДЕНИЕ

Гнездная алопеция (ГА) является серьезной и актуальной медицинской проблемой в детской популяции и ассоциирована с высоким риском психосоциальных последствий. При этом известно, что терапия тяжелых и распространенных форм ГА недостаточно эффективна и безопасна, сопровождается большим количеством побочных эффектов, в связи с чем у клиницистов наблюдается «фаталистическое» отношение к прогнозу тяжелых форм ГА у детей. Однако успехи в понимании патогенеза ГА позволили разработать новые классы препаратов, и в частности ингибиторы янус-киназы, изучение эффективности и безопасности которых у детей явилось целью настоящего обзора.

ГА — аутоиммунное заболевание, характеризующееся нерубцовой потерей волос — от небольших очагов до полной потери волос на голове, лице и/или теле. В настоящее время считается, что ключевую роль в развитии болезни играет нарушение иммунной «привилегии» (механизма блокирования иммунного ответа на аутоантиген) в волосяном фолликуле с распознаванием экспонированных аутоантигенов волосяного фолликула Т-клеточными рецепторами аутореактивных цитотоксических Т-клеток CD8⁺ [1, 2]. Потеря волос оказывает значительное негативное влияние на качество жизни пациентов независимо от ее этиологии [3, 4], что определяет высокое психосоциальное бремя болезни [4] и высокий риск развития психических расстройств [5].

Eduard T. Ambarchyan¹, Vladislav V. Ivanchikov¹, Anastasiya D. Alekseeva¹, Olga B. Gordeeva¹, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2}

¹ Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Modern Management Approaches for Alopecia Areata

Alopecia areata is a chronic genetically determined inflammatory autoimmune disease damaging hair follicles and leading to temporary or persistent nonscarring hair loss. Janus kinase inhibitors have been registered for its management, it allows to personalize the therapy and increase its efficacy by relieving symptoms and positively affecting patients' quality of life. This group of drugs is considered as the basic one for the treatment of alopecia areata severe forms. The issue of disease relapses after Janus kinase inhibitors cessation and safety of long-term therapy with such drugs are covered.

Keywords: alopecia areata, Janus kinase inhibitors, JAK, tofacitinib, baricitinib, abrocitinib, ritlecitinib, JAK/STAT

For citation: Ambarchyan Eduard T., Ivanchikov Vladislav V., Alekseeva Anastasiya D., Gordeeva Olga B., Namazova-Baranova Leyla S. Modern Management Approaches for Alopecia Areata. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2024;23(6):516–522. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i6.2825>

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Заболеваемость ГА составляет 20,9 на 100 тыс. человеко-лет с кумулятивной заболеваемостью в течение жизни 2,1% [6]. Заболевание развивается как у детей, так и взрослых, при этом у 31–48% всех пациентов ГА манифестирует в возрасте до 20 лет [7, 8]. По данным мета-анализа 79 эпидемиологических исследований, показатель распространенности ГА среди детей составляет 1,92% (95% доверительный интервал (ДИ): 1,31–2,65), что выше, чем у взрослых — 1,47% (95% ДИ: 1,18–1,80) [9].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

ГА чаще всего проявляется одиночными или множественными круглыми или овальными очагами потери волос [10]. Реже отмечают развитие тотальной алопеции, характеризующейся полной потерей волос на голове, и универсальной алопеции с потерей всех терминальных волос на кожном покрове. Еще реже диагностируют офиазис — полосовидный паттерн потери волос по периферии затылочной и височной частей головы. При инверсном офиазисе (сизафо) очаги алопеции лентовидной формы распространяются на лобно-теменную и височную области. Диффузный тип потери волос (*alopecia incognita*), имитирующий андрогенетическую и телогеновую алопецию, сопровождается потерей волосающего покрова на нескольких областях кожи скальпа. Часто ГА протекает с выпадением бровей, ресниц или волос в зоне роста бороды [11]. Иногда эти проявления являются единственными признаками очаговой формы ГА [11].

Потеря волос, как правило, не сопровождается какими-либо субъективными ощущениями. Жалобы пациента на выраженные зуд, жжение и ощущение «мурашек» свидетельствуют об ином диагнозе. Кожа пораженных участков обычно нормальной окраски с сохраненным фолликулярным аппаратом, реже можно обнаружить розоватую перифолликулярную эритему [12]. Кроме того, у подавляющего большинства пациентов с ГА отмечается поражение ногтей. Наиболее распространенными его признаками выступают образование небольшого размера ямок, напоминающих точечную «истыканность» на ногтевой пластине, — «симптом наперстка» и трихо-онихия, реже отмечаются продольная исчерченность и онихомадезис [13].

Наличие активного заболевания можно оценить с помощью «тракционной пробы» — теста на выдергивание (pull-test). В ходе теста между большим и указательным пальцами захватывается пучок из 50–60 волос пациента с последующим подсчетом количества волос, оставшихся в руках исследователя после незначительного потягивания. Если это количество превышает 10% (5–6 волос), проба считается положительной, говорит о патологической потере волос и указывает на активность процесса [14].

Было описано множество различных признаков, определяемых при осмотре кожи головы с помощью дерматоскопа, которые могут помочь в диагностике и оценке активности заболевания. Черные точки, также известные как кадаверизированные волосы, — один из наиболее характерных признаков прогрессирующей ГА [15]. Возникают из-за активного воспалительного процесса, который разрушает матрикс волоса и вызывает его обламывание на уровне устья волоса фоллику-

ла, что клинически проявляется как черная точка. Другой характерный симптом — «сожженные спички», который представляет собой истонченные, скрученные и обломанные анагеновые волосы. Также могут визуализироваться торчащие волосы на периферии очага выпадения (в виде восклицательного знака). «Восклицательные знаки» — дистрофические изменения на стержне волоса в виде его сужения по направлению к корню [16].

Одним из наиболее часто используемых в клинической практике для оценки ГА инструментов является SALT (Severity of Alopecia Tool — шкала оценки тяжести алопеции). Метод включает в себя разделение кожи головы на 4 квадранта и суммирование процента площади кожи головы, лишенной терминальных волос в каждом квадранте, а затем всей кожи головы, чтобы получить общую площадь поражения. Оценка SALT может варьировать от 0 (нормальная) до 100 (тяжелая). Предложены критерии тяжести болезни, где S0 — отсутствие потери волос, S1 — потеря волос от 1 до 24%, S2 — потеря волос от 25 до 49%, S3 — потеря волос от 50 до 74%, S4 — потеря волос от 75 до 99%, S5 — потеря волос на 100% [17].

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ

В исследовании генома [18], в котором изучали специфические аллели главного комплекса гистосовместимости (МНС) HLA (human leukocyte antigens — человеческие лейкоцитарные антигены) класса I и класса II при ГА [19, 20], подтверждена ведущая роль Т-клеточных механизмов в патофизиологии заболевания. При этом волосаные фолликулы становятся уязвимыми для атаки собственными Т-лимфоцитами CD8⁺ при участии Т-клеток CD4⁺. В норме иммунную «привилегию» волосающих фолликулов обеспечивают как физические барьеры, которые препятствуют прямой инфильтрации лимфоцитов [21], так и комплекс Т-лимфоцитов, которые ингибируют HLA, локально экспрессируют биологически активные молекулы со свойствами иммунодепрессантов (трансформирующий фактор роста бета, альфа-меланот-стимулирующий гормон, интерлейкин (IL) 10, фактор, ингибирующий миграцию макрофагов (MIF) и соматостатин) [22], обеспечивают низкую экспрессию белка A, ассоциированного с МНС I (MICA) [22], связанного с поддержанием и распределением Т-клеток памяти [23], а также подавлением рецептора NKG2D (natural killer group 2 member D) на локальных естественных киллерах.

Одним из ключевых факторов патогенеза ГА является интерферон гамма (IFN-γ) [24]. Связывание этого цитокина со своими рецепторами и последующая передача сигналов по оси Т-хелперов Th1 через нерецепторные тирозинкиназы JAK1/JAK2 могут вызывать нарушение иммунной «привилегии» посредством увеличения экспрессии рецепторов HLA класса I и NKG2D [25, 26]. Это, в свою очередь, способно привести к активации аутореактивных Т-лимфоцитов CD8⁺ в ответ на презентацию аутоантигенов пептидов трихогалина [27] и других аутоантигенов молекулами HLA класса I [25]. Также IFN-γ стимулирует выработку IL-2 и IL-15. Последний стимулирует активированные Т-лимфоциты CD8⁺, опосредуя таким образом дополнительную секрецию IFN-γ через путь, состоящий из янус-киназ JAK и STAT — сигнального белка-трансдуктора и активатора транскрипции [28], в частности через сигнализацию

JAK1/JAK3 [29]. Выделяют 4 типа рецепторов — JAK 1, JAK 2, JAK 3 и тирозинкиназа 2 (TYK2) [1]. При этом сигнальный путь JAK/STAT был признан фармакологической мишенью для лечения воспалительных заболеваний, в том числе и ГА. Путь JAK/STAT представляет собой относительно простой и консервативный каскад реакций, осуществляющих передачу внутриклеточного сигнала у многоклеточных животных, а также у человека [30]. После связывания лиганда рецепторы димеризуются и активируют молекулы JAK-киназ. JAK-киназы фосфорилируют субъединицы рецептора по остаткам тирозина. Далее комплекс JAK-рецептор фосфорилирует основную мишень — транскрипционные факторы STAT. Соединенные фосфорилированные молекулы STAT транспортируются в ядро, где связываются с соответствующими регуляторными последовательностями генов и запускают их транскрипцию [30].

ИНГИБИТОРЫ ЯНУС-КИНАЗ В ТЕРАПИИ ТЯЖЕЛЫХ ФОРМ ОЧАГОВОЙ АЛОПЕЦИИ

Ингибиторы JAK можно разделить на два поколения. К первому поколению относят неселективные ингибиторы JAK, такие как тофацитиниб, который в разной степени воздействует на все четыре типа рецепторов янус-киназ. Препараты второго поколения — барицитиниб, аброцитиниб и упадацитиниб — обладают селективной ингибиторной активностью в отношении рецепторов JAK. Эта разница в избирательности двух поколений определяет различия в их безопасности и эффективности. Другая классификация учитывает способ связывания и тип взаимодействия ингибиторов JAK с аминокислотами. В соответствии с этой классификацией выделяют обратимые (конкурентные) и необратимые (ковалентные) ингибиторы JAK [31].

Ингибиторы JAK — это небольшие мембранопроницаемые молекулы, конкурирующие с аденозинтрифосфатом (АТФ) за связывание в кармане киназного домена, что в конечном итоге предотвращает фосфорилирование JAK своего целевого субстрата [31]. Однако из-за сходства в структуре АТФ-связывающих сайтов у JAK первое поколение ингибиторов янус-киназ блокирует более одного рецептора JAK в соответствии с аффинностью к участкам связывания [31]. Второе поколение ингибиторов JAK было разработано для избирательного блокирования рецепторов JAK.

Об ингибировании JAK/STAT в качестве возможной терапевтической мишени заговорили в 2005 г., после того как у пациентов с миелопролиферативными заболеваниями была обнаружена точечная мутация в рецепторе JAK2, вызывавшая высокий уровень его активности [32]. В результате уже в 2011 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило использование русолитиниба — ингибитора JAK2 — для лечения пациентов с миелопролиферативными заболеваниями. Вскоре, в 2012 г. был одобрен тофацитиниб для пациентов с ревматоидным артритом, устойчивым к другим методам терапии [33]. Результаты первого описания эффективности ингибитора JAK при ГА были опубликованы в 2014 г. Показано, в частности, что тофацитиниб, назначенный пациенту с псориазом и сопутствующей универсальной алопецией, привел к полному восстановлению волос в течение 8 мес лечения [34]. Началась новая эра в тера-

пии тяжелых форм ГА, которые ранее отличались неблагоприятным прогнозом. Здесь важно учитывать, что используемые ранее препараты для системной терапии ГА не были удовлетворительными с точки зрения эффективности и безопасности. Так, применение метотрексата в качестве монотерапии и в сочетании с пероральными или внутривенными кортикостероидами [35–37] или азатиоприном [38] продемонстрировало разочаровывающие результаты — полный клинический ответ отмечен в среднем у почти 18%, а частичный — у 48% пациентов при дозах от 2,5 до 25 мг в неделю. Сообщаемые побочные эффекты включали тошноту и рвоту, повышение активности печеночных трансаминаз, развитие анемии, тромбоцитопении и лейкопении как наиболее частых гематологических отклонений [35–37]. Системная гормональная терапия ГА была более эффективной, однако также отличалась высоким риском побочных эффектов и рецидива заболевания в случае прекращения лечения [39]. Более того, у некоторых больных с тяжелыми формами ГА, включая универсальную и тотальную, отмечено полное отсутствие ответа даже на достаточно «агрессивную» системную гормональную и/или иммуносупрессивную терапию [40]. Однако обнадеживающие результаты исследований эффективности ингибиторов янус-киназ в терапии ГА смогли изменить устоявшийся стереотип, в том числе в связи с изменением прогноза для тяжелых форм заболевания.

Тофацитиниб

Тофацитиниб классифицируется как пан-JAK-ингибитор, активный преимущественно в отношении JAK1/JAK3. Тофацитиниб широко применяется в детской ревматологической практике с 2-летнего возраста [41]. В настоящий момент завершён ряд исследований, в которых изучали эффективность ежедневного системного применения тофацитиниба для лечения ГА. Открытое несравнительное клиническое исследование было проведено с участием 66 взрослых пациентов, большинство (71%) — с универсальной алопецией при включении в исследование. Через 3 мес лечения у 32% пациентов отмечены снижение показателей SALT на $\geq 50\%$ от исходных значений, хорошая переносимость лечения с незначительными побочными эффектами (вирусные инфекции верхних дыхательных путей, головная боль, акне) [42]. Иммунофлуоресцентное окрашивание биоптатов кожи пациентов, получавших терапию тофацитинибом в течение 2 мес лечения, показало заметное снижение экспрессии STAT3 в фолликулярном эпителии, что свидетельствовало о патогенетическом значении этого пути [42].

В литературе имеется множество сообщений об эффективности и безопасности тофацитиниба при лечении ГА у детей [43]. По данным метаанализа исследований применения тофацитиниба в терапии ГА, ответ на лечение отмечен у 49% пациентов, причем с лучшим результатом у пациентов, получавших препарат в таблетированной форме (в сравнении с применением тофацитиниба в форме наружного средства) [44]. Показано также, что эффективность клинического ответа на тофацитиниб коррелирует с возрастом — стаж заболевания ГА более 10 лет, особенно при тотальной или универсальной форме, является фактором недостаточного ответа на терапию, в связи с чем предлагается корректировать

(повышать) дозу препарата [45]. В исследовании серии случаев сообщается о хорошей переносимости терапии тофацитинибом [46]. Данные российского регистра ГА у детей также подтверждают безопасность тофацитиниба — зафиксированы легкие инфекции верхних дыхательных и мочевыводящих путей, случаи опоясывающего герпеса, фолликулиты и конъюнктивиты [47]. Повышение активности трансаминаз, тромбоцитопения, нейтропения и гиперхолестеринемия наблюдаются редко и, как правило, не требуют отмены или коррекции терапии [48]. Однако в некоторых исследованиях отмечены частые рецидивы ГА после завершения терапии тофацитинибом. Время возникновения рецидива варьирует от 4 нед до 6 мес, медиана — 8,5 нед, хотя в ряде случаев ремиссия сохранялась около 1 года [45].

Барицитиниб

Барицитиниб — селективный обратимый ингибитор JAK1/JAK2. Результаты применения препарата при ГА впервые были описаны в 2015 г. Показано, что у пациента с синдромом CANDLE и сопутствующей ГА через 9 мес терапии барицитинибом отмечено полное возобновление роста волос [49]. В последующем эффективность барицитиниба для терапии ГА была изучена в большом количестве исследований; наиболее показательными являются BRAVE-AA1 и BRAVE-AA2 [50], в которых приняли участие 654 и 546 взрослых пациентов соответственно. В каждом исследовании пациенты случайным образом распределялись в группы получающих плацебо, 2 мг или 4 мг барицитиниба в сутки, а первичной конечной точкой было достижение оценки по шкале SALT ≤ 20 баллов. После 36 нед в группе получавших 4 мг/сут первичная конечная точка была достигнута у 36–39% пациентов, в группе 2 мг/сут — у 19–23%, в группе плацебо — у 3–6%. Побочные эффекты, такие как акне, повышенная активность креатинкиназы и повышенная концентрация холестерина, липопротеинов низкой и высокой плотности, не были значимыми и не требовали отмены терапии [50]. Наиболее частыми нежелательными явлениями у получавших барицитиниб в исследованиях BRAVE-AA1 и BRAVE-AA2 были тошнота, акне, инфекции верхних дыхательных и мочевыводящих путей. Нежелательные явления, связанные с лечением, наблюдались у 77,8, 70,4 и 60,7% пациентов, получавших барицитиниб в дозе 4 мг, 2 мг и плацебо соответственно. Ни в одной из групп лечения не было зарегистрировано серьезных нежелательных явлений или случаев смерти. Не было выявлено случаев тромбоэмболии, злокачественных новообразований, оппортунистических инфекций или серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [51]. В результате исследований BRAVE-AA1 и BRAVE-AA2 барицитиниб стал первым ингибитором JAK, одобренным FDA в 2022 г. для лечения тяжелых форм алопеции у взрослых пациентов. Применение барицитиниба у детей было изучено в исследовании BREEZE-AD PEDS, которое продемонстрировало безопасность подобной терапии в возрасте от 2 лет [52].

Ритлецитиниб

Ритлецитиниб — селективный ингибитор JAK3 и киназ семейства TEC (киназы гепатоцеллюлярной карциномы). Селективность препарата обусловлена необратимым ковалентным связыванием ритлецитини-

ба с Cys-909 в JAK3, который в других изоформах JAK замещен сериновым остатком [53]. Такой механизм действия позволяет применять ритлецитиниб длительно, так как большинство побочных эффектов ингибиторов янус-киназ обусловлены взаимодействием с JAK1 и JAK2 [53]. В исследовании фазы IIb/III ALLEGRO изучались эффективность и безопасность ритлецитиниба у пациентов с ГА в возрасте 12–17 лет. Показано, что на 24-й нед оценки по шкале SALT ≤ 20 баллов достигли 17–28% подростков, получавших ритлецитиниб в дозе ≥ 30 мг. В группе плацебо улучшение не зафиксировано ни в одном случае. На 48-й нед оценка SALT ≤ 20 баллов достигнута у 25–50% пациентов, получавших ритлецитиниб (≥ 30 мг). Об «умеренном» или «значительном» улучшении сообщили 45–61% подростков в группах ритлецитиниба (≥ 30 мг) против 10–22% в группе плацебо. Наиболее частыми нежелательными явлениями у подростков были головная боль, акне и назофарингит. Не зарегистрировано случаев смерти, серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, злокачественных новообразований, тромбоэмболии легочной артерии, оппортунистических инфекций или инфекций опоясывающего герпеса [54]. В 2023 г. ритлецитиниб был одобрен FDA для терапии ГА у детей с 12 лет [55], однако в настоящее время препарат на территории Российской Федерации недоступен.

Аброцитиниб

Аброцитиниб — селективный ингибитор JAK1. Одобрен FDA и EMA (European Medicines Agency, Европейский союз) для лечения пациентов с атопическим дерматитом в возрасте 12 лет и старше. Атопический дерматит является коморбидным заболеванием в отношении ГА, и наличие у пациента сочетанной патологии не редкость [54]. Опубликованы результаты успешного применения аброцитиниба у пациентов с атопическим дерматитом и ГА [56–58]. С учетом амбивалентного эффекта аброцитиниб представляет собой возможную терапевтическую опцию у пациентов с сочетанием атопического дерматита и ГА [59].

Неэффективность терапии ингибиторами янус-киназ и продолжительность терапии

Отсутствие положительного ответа на терапию ингибиторами янус-киназ и рецидив заболевания как на фоне лечения, так и после отмены терапии являются актуальной проблемой [44]. Ранний дебют ГА, длительный ее анамнез, наличие сопутствующей патологии (атопического дерматита, аутоиммунных заболеваний) [10] способны негативно влиять на клинический эффект от проводимого лечения. Возможную роль в подобных процессах могут играть резидентные клетки памяти [60].

Резидентные Т-клетки памяти сохраняются в периферических тканях в течение длительного времени и играют важную роль в защите организма от инфекций и опухолей. В коже эти клетки были обнаружены при ряде хронических дерматозов, таких как псориаз, витилиго и атопический дерматит [60]. Эти клетки выявлены в коже и при ГА [61], однако их роль в патогенезе все еще остается неопределенной. Одновременно с этим длительное присутствие резидентных клеток памяти в очагах поражения объясняет, почему у пациентов с ГА развивается рецидив после лечения ингибитора-

ми янус-киназ [61]. В настоящее время обсуждаются клинические перспективы не только подавления активности Т-резидентных клеток памяти, но и их элиминации из пораженной кожи [62]. Было продемонстрировано, что селективные ингибиторы JAK1 и JAK3, но не JAK2 значительно снижают количество резидентных клеток [61]. Более того, селективные ингибиторы JAK3 вызывают уменьшение количества Т-клеток, что приводит к снижению эффекторной популяции, уменьшению экспрессии ингибирующих рецепторов, таких как PD-1 (рецептор запрограммированной гибели клеток 1), TIM-3 (белок 3, содержащий Т-клеточный иммуноглобулин и муцин / домен муцина) и LAG-3 (белок 3 гена активации лимфоцитов) [63].

Актуальной проблемой остается потребность в длительной поддерживающей терапии ингибиторами JAK, вызывающей опасения в связи высоким риском возникновения некоторых побочных эффектов, наиболее значимыми из которых являются оппортунистические инфекции и туберкулез легких. Кроме того, у взрослых пациентов были зафиксированы случаи тромбоза сосудов, однако эти осложнения описаны у пациентов с исходно высоким риском тромбоза [64]. Установлено также, что тофацитиниб не повышает частоту злокачественных новообразований [64]. Важно подчеркнуть, что все перечисленные нежелательные последствия применения тофацитиниба у пациентов детского возраста не наблюдались [65]. Более того, опубликованы сообщения о безопасном опыте непрерывного применения тофацитиниба в течение 2,5 лет у ребенка с ГА при сохранении положительных клинических результатов [66].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследования иммунопатогенеза ГА, а также общих с другими аутоиммунными процессами механизмов развития заболевания привели к разработке новых методов лечения, нацеленных на специфические иммунологические пути, ключевым из которых является JAK/STAT. Многочисленные исследования и клиническая практика подтверждают важность этого пути в генезе ГА, что позволяет рассматривать JAK/STAT как ключевую мишень для терапевтических агентов, в том числе ингибиторов янус-киназ. Эта группа препаратов рассматривается в качестве основной в терапии тяжелых форм болезни. В настоящее время остается актуальной проблема развития рецидивов после отмены терапии, что обуславливает потребность в изучении новых ингибиторов янус-киназ, а также в оценке безопасности длительной поддерживающей терапии препаратами этого класса.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Э.Т. Амбарчян — получение исследовательских грантов от компаний Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Pfizer, Amryt Pharma plc, гонораров за научное консультирование от Johnson & Johnson.

Л.С. Намазова-Баранова — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний «Пьер Фабр», Genzyme Europe B.V., «АстраZeneca Фармасьютикалз», Gilead / PRA «Фармасьютикал Рисерч Ассошиэйтс СиАйЭс», Teva Branded Pharmaceutical products R&D, «ППД Девелопмент (Смоленск)», «Сталлержен С. А. / Квинтайлс ГезмБХ».

Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Eduard T. Ambarchyan — receiving research grants from companies Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Pfizer, Amryt Pharma plc, fees for scientific counseling from Johnson & Johnson.

Leyla S. Namazova-Baranova — receiving research grants from pharmaceutical companies Pierre Fabre, Genzyme Europe B. V., Astra Zeneca PLC, Gilead / PRA “Pharmaceutical Research Associates CIS”, Teva Branded Pharmaceutical products R&D, Inc / “PPD Development (Smolensk)”, “Stallerzhen S.A.” / “Quintiles GMBH”.

Other authors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ВКЛАД АВТОРОВ

Э.Т. Амбарчян — сбор данных, анализ и обзор научных публикаций, написание и редактирование рукописи.

В.В. Иванчиков — сбор данных, анализ и обзор научных публикаций, написание и редактирование рукописи.

А.Д. Алексеева — сбор данных, анализ и обзор научных публикаций, написание и редактирование рукописи.

О.Б. Гордеева — сбор данных, анализ и обзор научных публикаций, написание и редактирование рукописи.

Л.С. Намазова-Баранова — редактирование рукописи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Eduard T. Ambarchyan — data collection, analysis and review of scientific publications, manuscript writing and editing.

Vladislav V. Ivanchikov — data collection, analysis and review of scientific publications, manuscript writing and editing.

Anastasiya D. Alekseeva — data collection, analysis and review of scientific publications, manuscript writing and editing.

Olga B. Gordeeva — data collection, analysis and review of scientific publications, manuscript writing and editing.

Leyla S. Namazova-Baranova — manuscript editing.

ORCID

Э.Т. Амбарчян

<https://orcid.org/0000-0002-8232-8936>

В.В. Иванчиков

<https://orcid.org/0000-0002-6760-3119>

А.Д. Алексеева

<https://orcid.org/0000-0003-3003-9398>

О.Б. Гордеева

<https://orcid.org/0000-0001-8311-9506>

Л.С. Намазова-Баранова

<https://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Passeron T, King B, Seneschal J, et al. Inhibition of T-cell activity in alopecia areata: recent developments and new directions. *Front Immunol*. 2023;14:1243556. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1243556>
- Bertolini M, McElwee K, Gilhar A, et al. Hair follicle immune privilege and its collapse in alopecia areata. *Exp Dermatol*. 2020;29(8):703–725. doi: <https://doi.org/10.1111/exd.14155>
- Амбарчян Э.Т., Иванчиков В.В., Аракелян А.Л. и др. Клинический случай анти-TNF- α индуцированного псориаза и псориатической алопеции у подростка с язвенным колитом // *Вопросы современной педиатрии*. — 2023. — Т. 22. — № 5. — С. 470–476. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i5.2635> [Ambarchyan ET, Ivanchikov VV, Arakelyan AL, et al. TNF- α Inhibitor-Induced Psoriasis and Psoriatic Alopecia in Adolescent with Ulcerative Colitis: Clinical Case. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2023;22(5):470–476. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i5.2635>]
- Rudnicka L, Trzeciak M, Alpsy E, et al. Disease burden, clinical management and unmet treatment need of patients with moderate to severe alopecia areata; consensus statements, insights, and practices from CERTAAE (Central/Eastern EU, Russia, Türkiye AA experts) Delphi panel. *Front Med (Lausanne)*. 2024;11:1353354. doi: <https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1353354>
- Karia SB, De Sousa A, Shah N, et al. Psychiatric morbidity and quality of life in skin diseases: a comparison of alopecia areata and psoriasis. *Indust Psychiatr J*. 2015;24(2):125. doi: <https://doi.org/10.4103/0972-6748.181724>
- Mirzoyev SA, Schrum AG, Davis MDP, Torgerson RR. Lifetime incidence risk of alopecia areata estimated at 2.1% by Rochester Epidemiology Project, 1990-2009. *J Invest Dermatol*. 2014;134(4):1141–1142. doi: <https://doi.org/10.1038/jid.2013.464>
- Tan E, Tay YK, Goh CL, Chin Giam Y. The pattern and profile of alopecia areata in Singapore — a study of 219 Asians. *Int J Dermatol*. 2002;41(11):748–753. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-4362.2002.01357.x>
- Shellow WV, Edwards JE, Koo JY. Profile of alopecia areata: a questionnaire analysis of patient and family. *Int J Dermatol*. 1992;31(3):186–189. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-4362.1992.tb03932.x>
- Lee HH, Gwillim E, Patel KR, et al. Epidemiology of alopecia areata, ophiasis, totalis, and universalis: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(3):675–682. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.08.032>
- Afford R, Leung AKC, Lam JM. Pediatric Alopecia Areata. *Curr Pediatr Rev*. 2021;17(1):45–54. doi: <https://doi.org/10.2174/1573396316666200430084825>
- Zhou C, Li X, Wang C, Zhang J. Alopecia Areata: an Update on Etiopathogenesis, Diagnosis, and Management. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021;61(3):403–423. doi: <https://doi.org/10.1007/s12016-021-08883-0>
- Hordinsky MK. Overview of alopecia areata. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 2013;16(1):S13–S15. doi: <https://doi.org/10.1038/jidsymp.2013.4>
- Chelidze K, Lipner SR. Nail changes in alopecia areata: an update and review. *Int J Dermatol*. 2018;57(7):776–783. doi: <https://doi.org/10.1111/ijd.13866>
- McDonald KA, Shelley AJ, Colantonio S, Beecker J. Hair pull test: evidence-based update and revision of guidelines. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(3):472–477. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.10.002>
- Gómez-Quispe H, Muñoz Moreno-Arrones O, Hermosa-Gelbard Á, et al. Trichoscopy in Alopecia Areata. *Tricoscopia en la alopecia areata*. *Actas Dermosifiliogr*. 2023;114(1):25–32. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ad.2022.08.018>
- Rossi A, Muscianese M, Piraccini BM, et al. Italian Guidelines in diagnosis and treatment of alopecia areata. *G Ital Dermatol Venereol*. 2019;154(6):609–623. doi: <https://doi.org/10.23736/S0392-0488.19.06458-7>
- Sibbald C. Alopecia Areata: An Updated Review for 2023. *J Cutan Med Surg*. 2023;27(3):241–259. doi: <https://doi.org/10.1177/12034754231168839>
- Petukhova L, Duvic M, Hordinsky M, et al. Genome-wide association study in alopecia areata implicates both innate and adaptive immunity. *Nature*. 2010;466(7302):113–117. doi: <https://doi.org/10.1038/nature09114>
- Hayran Y, Gunindi Korkut M, Öktem A, et al. Evaluation of HLA class I and HLA class II allele profile and its relationship with clinical features in patients with alopecia areata: a case-control study. *J Dermatolog Treat*. 2022;33(4):2175–2181. doi: <https://doi.org/10.1080/09546634.2021.1937478>
- Moravvej H, Tabatabaei-Panah PS, Abgoon R, et al. Genetic variant association of PTPN22, CTLA4, IL2RA, as well as HLA frequencies in susceptibility to alopecia areata. *Immunol Invest*. 2018;47(7):666–679. doi: <https://doi.org/10.1080/08820139.2018.1480032>
- Paus R, Nickoloff BJ, Ito T. A 'hairy' privilege. *Trends Immunol*. 2005;26(1):32–40. doi: <https://doi.org/10.1016/j.it.2004.09.014>
- Ohyama M. What is behind the 'swarm of bees' in alopecia areata. *Br J Dermatol*. 2018;179(5):1023–1024. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.17142>
- Gilhar A, Laufer-Britva R, Keren A, Paus R. Frontiers in alopecia areata pathobiology research. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;144(6):1478–1489. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.08.035>
- Suchonwanit P, Kositkuljorn C, Pomsoong C. Alopecia areata: an autoimmune disease of multiple players. *Immunotargets Ther*. 2021;10:299–312. doi: <https://doi.org/10.2147/ITT.S266409>
- Ito T. Recent advances in the pathogenesis of autoimmune hair loss disease alopecia areata. *Clin Dev Immunol*. 2013;2013:348546. doi: <https://doi.org/10.1155/2013/348546>
- Pratt CH, King LE Jr, Messenger AG, et al. Alopecia areata. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17011. doi: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.11>
- Wang EHC, Yu M, Breitkopf T, et al. Identification of autoantigen epitopes in alopecia areata. *J Invest Dermatol*. 2016;136(8):1617–1626. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2016.04.004>
- Xing L, Dai Z, Jabbari A, et al. Alopecia areata is driven by cytotoxic T lymphocytes and is reversed by JAK inhibition. *Nat Med*. 2014;20(9):1043–1049. doi: <https://doi.org/10.1038/nm.3645>
- Howell MD, Kuo FI, Smith PA. Targeting the Janus kinase family in autoimmune skin diseases. *Front Immunol*. 2019;10:2342. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02342>
- Sardana K. Tyrosine kinases and JAK inhibitors. In: *Systemic Drugs in Dermatology*. Sardana K, ed. 2nd edn. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd; 2022. pp. 494–499.
- Sardana K, Bathula S, Khurana A. Which is the Ideal JAK Inhibitor for Alopecia Areata — Baricitinib, Tofacitinib, Ritlecitinib or Ifidancitinib — Revisiting the Immunomechanisms of the JAK Pathway. *Indian Dermatol Online J*. 2023;14(4):465–474. doi: https://doi.org/10.4103/idoj.idoj_452_22
- James C, Ugo V, Le Couedic JP, et al. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera. *Nature*. 2005;434(7037):1144–1148. doi: <https://doi.org/10.1038/nature03546>
- Furumoto Y, Gadina M. The arrival of JAK inhibitors: advancing the treatment of immune and hematologic disorders. *BioDrugs*. 2013;27(5):431–438. doi: <https://doi.org/10.1007/s40259-013-0040-7>
- Craiglow BG, King BA. Killing two birds with one stone: oral tofacitinib reverses alopecia universalis in a patient with plaque psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2014;134(12):2988–2990. doi: <https://doi.org/10.1038/jid.2014.260>
- Anuset D, Perceau G, Bernard P, Reguiat Z. Efficacy and Safety of Methotrexate Combined with Low- to Moderate-Dose Corticosteroids for Severe Alopecia Areata. *Dermatology*. 2016;232(2):242–8. doi: <https://doi.org/10.1159/000441250>
- Chong JH, Taieb A, Morice-Picard F, et al. High-dose pulsed corticosteroid therapy combined with methotrexate for severe alopecia areata of childhood. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(11):e476–e477. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.14291>
- Droitcourt C, Milpied B, Ezzedine K, et al. Interest of high-dose pulse corticosteroid therapy combined with methotrexate for severe alopecia areata: a retrospective case series. *Dermatology*. 2012;224(4):369–373. doi: <https://doi.org/10.1159/000339341>
- Mascia P, Milpied B, Darrigade AS, et al. Azathioprine in combination with methotrexate: a therapeutic alternative in severe and recalcitrant forms of alopecia areata? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(12):e494–e495. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.15834>

39. Smith A, Trüeb RM, Theiler M, et al. High Relapse Rates Despite Early Intervention with Intravenous Methylprednisolone Pulse Therapy for Severe Childhood Alopecia Areata. *Pediatr Dermatol*. 2015;32(4):481–487. doi: <https://doi.org/10.1111/pde.12578>
40. Kiesch N, Stene JJ, Goens J, et al. Pulse steroid therapy for children's severe alopecia areata? *Dermatology*. 1997;194(4):395–397. doi: <https://doi.org/10.1159/000246159>
41. Damsky W, King BA. JAK inhibitors in dermatology: The promise of a new drug class. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(4):736–744. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.12.005>
42. Kennedy Crispin M, Ko JM, Craiglow BG, et al. Safety and efficacy of the JAK inhibitor tofacitinib citrate in patients with alopecia areata. *JCI Insight*. 2016;1(15):e89776. doi: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.89776>
43. Honap S, Cookson H, Sharma E, et al. Tofacitinib for the treatment of ulcerative colitis, alopecia universalis, and atopic dermatitis: One drug, three diseases. *Inflammation Bowel Dis*. 2021;27(2):e13–e14. doi: <https://doi.org/10.1093/ibd/izaa243>
44. Behrangi E, Barough MS, Khoramdad M, et al. Efficacy and safety of tofacitinib for treatment of alopecia areata in children: A systematic review and meta-analysis. *J Cosmet Dermatol*. 2022;21(12):6644–6652. doi: <https://doi.org/10.1111/jocd.15425>
45. Liu LY, King BA. Tofacitinib for the Treatment of Severe Alopecia Areata in Adults and Adolescents. *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2018;19(1):S18–S20. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jisip.2017.10.003>
46. Scheinberg M, de Lucena Couto Océa RA, Cruz BA, Ferreira SB. Brazilian Experience of the Treatment of Alopecia Universalis with the Novel Antirheumatic Therapy Tofacitinib: A Case Series. *Rheumatol Ther*. 2017;4(2):503–508. doi: <https://doi.org/10.1007/s40744-017-0069-z>
47. Murashkin NN, Ambarchian ET, Epishev RV. The National Paediatric Alopecia Areata Registry in Russia: An overview. *J Am Acad Dermatol*. 2022;87(3 Suppl):AB119. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2022.06.509>
48. Dillon KL. A Comprehensive Literature Review of JAK Inhibitors in Treatment of Alopecia Areata. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2021;14:691–714. doi: <https://doi.org/10.2147/CCID.S309215>
49. Bayart CB, DeNiro KL, Brichta L, et al. Topical janus kinase inhibitors for the treatment of pediatric alopecia areata. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(1):167–170. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.03.024>
50. Kwon O, Senna MM, Sinclair R, et al. Efficacy and Safety of Baricitinib in Patients with Severe Alopecia Areata over 52 Weeks of Continuous Therapy in Two Phase III Trials (BRAVE-AA1 and BRAVE-AA2). *Am J Clin Dermatol*. 2023;24(3):443–451. doi: <https://doi.org/10.1007/s40257-023-00764-w>
51. Sechi A, Song J, Dell'Antonia M, et al. Adverse events in patients treated with Jak-inhibitors for alopecia areata: A systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.19090>
52. Torrelo A, Rewerska B, Galimberti M, et al. Efficacy and safety of baricitinib in combination with topical corticosteroids in paediatric patients with moderate-to-severe atopic dermatitis with an inadequate response to topical corticosteroids: results from a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study (BREEZE-AD PEDS). *Br J Dermatol*. 2023;189(1):23–32. doi: <https://doi.org/10.1093/bjd/ljad096>
53. Ramírez-Marín HA, Tosti A. Evaluating the Therapeutic Potential of Ritlecitinib for the Treatment of Alopecia Areata. *Drug Des Devel Ther*. 2022;16:363–374. doi: <https://doi.org/10.2147/DDDT.S334727>
54. Hordinsky M, Hebert AA, Gooderham M, et al. Efficacy and safety of ritlecitinib in adolescents with alopecia areata: Results from the ALLEGRO phase 2b/3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatr Dermatol*. 2023;40(6):1003–1009. doi: <https://doi.org/10.1111/pde.15378>
55. Roskoski R Jr. Properties of FDA-approved small molecule protein kinase inhibitors: A 2024 update. *Pharmacol Res*. 2024;200:107059. doi: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2024.107059>
56. Bennett M, Moussa A, Sinclair R. Successful treatment of chronic severe alopecia areata with abrocitinib. *Australas J Dermatol*. 2022;63(2):274–276. doi: <https://doi.org/10.1111/ajd.13836>
57. Zhang J, Zuo YG. Successful treatment of alopecia universalis with abrocitinib: a case report. *J Dermatolog Treat*. 2023;34(1):2242706. doi: <https://doi.org/10.1080/09546634.2023.2242706>
58. Zhao J, Liu L. A case of atopic dermatitis with alopecia universalis in a patient treated with abrocitinib. *JAAD Case Rep*. 2022;22:99–100. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jidcr.2022.02.027>
59. de Lusignan S, Alexander H, Broderick C, et al. Atopic dermatitis and risk of autoimmune conditions: Population-based cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;150(3):709–713. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.03.030>
60. Guo H, Cheng Y, Shapiro J, McElwee K. The role of lymphocytes in the development and treatment of alopecia areata. *Expert Rev Clin Immunol*. 2015;11(12):1335–1351. doi: <https://doi.org/10.1586/1744666X.2015.1085306>
61. Jabbari A, Sansaricq F, Cerise J, et al. An Open-Label Pilot Study to Evaluate the Efficacy of Tofacitinib in Moderate to Severe Patch-Type Alopecia Areata, Totalis, and Universalis. *J Invest Dermatol*. 2018;138(7):1539–1545. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.01.032>
62. Pan Y, Kupper TS. Metabolic Reprogramming and Longevity of Tissue-Resident Memory T Cells. *Front Immunol*. 2018;9:1347. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01347>
63. Wherry EJ, Kurachi M. Molecular and cellular insights into T cell exhaustion. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(8):486–499. doi: <https://doi.org/10.1038/nri3862>
64. Hu X, Li J, Fu M, et al. The JAK/STAT signaling pathway: from bench to clinic. *Signal Transduct Target Ther*. 2021;6(1):402. doi: <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00791-1>
65. Wang EHC, Sallee BN, Tejeda CI, Christiano AM. JAK Inhibitors for Treatment of Alopecia Areata. *J Invest Dermatol*. 2018;138(9):1911–1916. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.05.027>
66. Sardana K, Mathachan SR, Gupta P. Pertinent role of maintenance dose of oral tofacitinib in a child with alopecia totalis with a 2.5-year follow-up on low dose. *J Cosmet Dermatol*. 2022;21(9):4091–4094. doi: <https://doi.org/10.1111/jocd.14726>